



(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 202342533 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：111146368

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 02 日

(51) Int. Cl. :

C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/12/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/134930

(71) 申請人：中國大陸商再鼎醫藥（上海）有限公司（中國大陸）ZAI LAB (SHANGHAI) CO., LTD. (CN)

中國大陸

美商再鼎（美國）公司（美國）ZAI LAB (US) LLC (US)

美國

(72) 發明人：康立山 KANG, LISHAN (CN)；劉紅水 LIU, HONGSHUI (CN)；王荔娜 WANG, LINA (CN)；尹尚 YIN, SHANG (CN)；李收 LI, SHOU (CN)；萬兵 WAN, BING (CN)；時文化 SHI, WENHUA (CN)；陳敏 CHEN, MIN (CN)；戴薪傳 DAI, XINCHUAN (CN)；貝洛文 大衛 BELLOVIN, DAVID (US)；張靜 ZHANG, JING (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：26 共 236 頁

(54) 名稱

CCR8 抗原結合單元及其用途

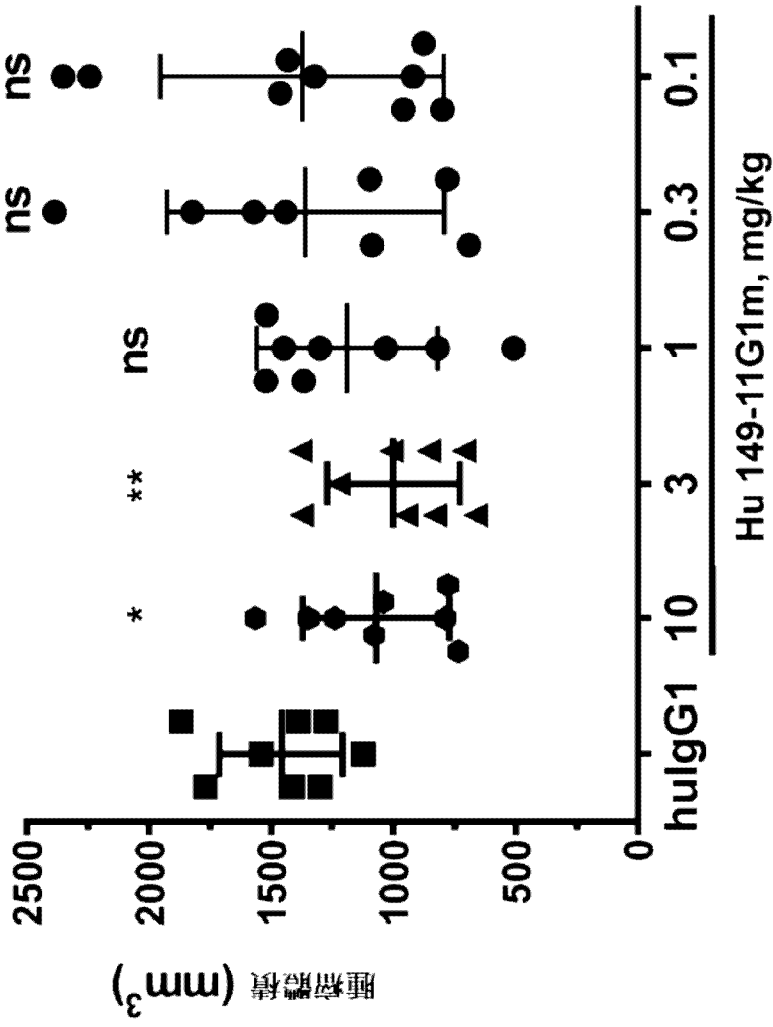
(57) 摘要

本文描述具有增強之結合、配位體阻斷及抗體依賴性細胞毒性的針對 CCR8 之抗體。亦描述藉由使用包含上文所述之 CCR8 抗體之調配物靶向癌症患者中之腫瘤浸潤淋巴球來治療癌症的方法。

Described here is are antibodies to CCR8 having enhanced binding, ligand blocking and antibody dependent cellular cytotoxicity. Also described is are methods of treating a cancer by targeting tumor infiltrating lymphocytes in a cancer patient using a formulation comprising a CCR8 antibody described above.

指定代表圖：

MC 38腫瘤體積，第15天
(hCCR8小鼠)



【圖 21】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 CCR8 抗原結合單元及其用途

【英文發明名稱】 CCR8 ANTIGEN BINDING UNIT AND USES THEREOF

【中文】

本文描述具有增強之結合、配位體阻斷及抗體依賴性細胞毒性的針對 CCR8 之抗體。亦描述藉由使用包含上文所述之 CCR8 抗體之調配物靶向癌症患者中之腫瘤浸潤淋巴球來治療癌症的方法。

【英文】

Described here is are antibodies to CCR8 having enhanced binding, ligand blocking and antibody dependent cellular cytotoxicity. Also described is are methods of treating a cancer by targeting tumor infiltrating lymphocytes in a cancer patient using a formulation comprising a CCR8 antibody described above.

【指定代表圖】 圖 21

【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】 CCR8 抗原結合單元及其用途

【英文發明名稱】 CCR8 ANTIGEN BINDING UNIT AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭示案屬於基於抗體之治療劑領域。更具體而言，本揭示案係針對抗 CCR8 組合物及使用其治療疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 儘管免疫療法有望用於癌症治療，但近 80% 之患者對檢查點抑制劑 (CPI) 療法無反應。調控性 T 細胞 (Treg) 經由多種抑制機制來抑制腫瘤微環境中之免疫反應，已提出其在此 CPI 功效缺乏中發揮關鍵作用。因此，有針對性地耗竭 Treg 應可促進更有效之抗腫瘤免疫。CCR8 係一種趨化激素受體，其在活化之人類腫瘤駐留 Treg 上選擇性表現，且此等腫瘤內 CCR8+ Treg 已顯示可驅動免疫抑制，從而導致預後不良。因此，CCR8 可能成為藉由選擇性地耗竭腫瘤內免疫抑制性 Treg 細胞之癌症免疫療法的標靶。靶向人類 CCR8 之抗體可引起腫瘤中之 Treg 耗竭，且使腫瘤對 CPI 療法 (如抗 PD-1 治療) 敏感。

【發明內容】

【0003】 本文揭示包含輕鏈互補決定區 (CDR) (係指輕鏈可變區) 及重鏈 CDR (係指重鏈可變區) 之抗原結合單元。在一些態樣中，抗原結合單元結合於 CCR8 且阻止 CCR8 與在免疫細胞表面表現之 C-C 基元趨化激素配位體 1 (CCL1) 結合。

【0004】 在一些實施例中，抗原結合單元在附接至可結晶片段 (Fc) 區及尤其突變之 Fc 變異體時，展現增強之抗體依賴性細胞毒性 (ADCC)，從而殺死表現 CCR8 之 Treg 細胞。

【0005】 在一些實施例中，抗原結合單元在轉譯後修飾 (PTM) 位點包含至少一個突變。在一些實施例中，至少一個突變為 N28G 突變、N28Q 突變、N28I

突變、N28S 突變、G29A 突變、G29I 突變及 G29V 突變中之至少一者。在一些實施例中，突變為輕鏈 CDR1 中之 N28G 突變。

【0006】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含與選自以下之序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% (包括具有此等值作為端點之任何範圍(例如 60%-85%))一致性的序列：SEQ ID NO: 13-15、19-22、71-73、77、78、81、83-85、89、91-93、97、98 及 112-118。

【0007】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 13-15、19-22、71-73、77、78、81、83-85、89、91-93、97、98 及 112-118 之序列。

【0008】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 13-15、19-22、89、114 及 115 之序列。

【0009】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 83-85 及 116-118 之序列。

【0010】 在一些實施例中，HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 13、71、83、115 及 117 之序列，HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 14、72、77、84、89、91、92、97、114、116 及 118 之序列，且 HC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 15、19-22、73、78、81、85、93、98、112 及 113 之序列。

【0011】 在一些實施例中，HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 13 及 115 之序列，

HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 14、89 及 114 之序列，且 HC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 15 及 19-22 之序列。

【0012】 在一些實施例中，HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 83 及 117 之序列，HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 84、116 及 118 之序列，且 HC-CDR3 包含 SEQ ID NO: 85 之序列。

【0013】 在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含與選自以下之序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% (包括具有此等值作為端點之任何範圍(例如 60%-85%))一致性的序列：SEQ ID NO: 16-18、23、24、25、74-76、79、80、82、86-88、90、94-96 及 99-111。

【0014】 在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 16-18、23、24、25、74-76、79、80、82、86-88、90、94-96 及 99-111 之序列。

【0015】 在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 16-18、23、24、25、90 及 102-106 之序列。

【0016】 在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 86-88 之序列。

【0017】 在一些實施例中，LC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 16、74、79、86、90、94、99 及 102-109 之序列，LC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 17、75、80、

87、95、100、110 及 111 之序列，且 LC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 18、23-25、76、82、88、96 及 101 之序列。

【0018】 在一些實施例中，LC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 16、90 及 102-106 之序列，LC-CDR2 包含 SEQ ID NO: 17 之序列，且 LC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 18 及 23-25 之序列。

【0019】 在實施例中，LC-CDR1 包含 SEQ ID NO: 86 之序列，LC-CDR2 包含 SEQ ID NO: 87 之序列，且 LC-CDR3 包含 SEQ ID NO: 88 之序列。

【0020】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 20；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 21；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 22；SEQ ID NO:71、SEQ ID NO: 72 及 SEQ ID NO: 73；SEQ ID NO:71、SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 78；SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72 及 SEQ ID NO: 81；SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84 及 SEQ ID NO: 85；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 89 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 91 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 92 及 SEQ ID NO: 93；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 97 及 SEQ ID NO: 98；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 97 及 SEQ ID NO: 112；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 97 及 SEQ ID NO: 113；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 114 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO:115、SEQ ID NO: 114 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 116 及 SEQ ID NO: 85；SEQ ID NO:117、SEQ ID NO: 116 及 SEQ ID NO: 85；以及 SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 85。

【0021】 在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-

CDR3，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 23；SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 24；SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 25；SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 76；SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80 及 SEQ ID NO: 76；SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 82；SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87 及 SEQ ID NO: 88；SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95 及 SEQ ID NO: 96；SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 76；SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101；SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101；SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101；SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101；以及 SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO: 101。

【0022】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中 HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、19、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、20、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、21、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、22、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 24；SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 25；SEQ ID NO: 13、14、19、16、17 及 23；

SEQ ID NO: 13、14、20、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、14、21、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、14、22、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、89、15、90、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、102、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、103、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、104、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、105、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、106、17 及 18；SEQ ID NO: 13、114、15、16、17 及 18；以及 SEQ ID NO: 115、114、15、16、17 及 18。

【0023】 在一些實施例中，重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，其中 HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 83、84、85、86、87 及 88；SEQ ID NO: 83、116、85、86、87 及 88；SEQ ID NO: 117、116、85、86、87 及 88；以及 SEQ ID NO: 83、118、85、86、87 及 88。

【0024】 在一些實施例中，抗原結合單元包含重鏈 CDR，其包含與選自以下之序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% (包括具有此等值作為端點之任何範圍(例如 60%-85%))一致性的序列：SEQ ID NO: 1、3、4、5、6、7、11、12、26、28、30、32、34、36、37、39、41、54-59、61 及 66-70。

【0025】 在一些實施例中，抗原結合單元包含重鏈 CDR，其包含選自以下之序列：SEQ ID NO: 1、3、4、5、6、7、11、12、26、28、30、32、34、36、37、39、41、54-59、61 及 66-70。

【0026】 在一些實施例中，抗原結合單元包含輕鏈 CDR，其包含與選自以下之序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99% (包括具有此等值作為端點之任何範圍(例如 60%-85%))一致性的序列：SEQ ID NO: 2、8、9、10、27、29、31、33、35、38、40、42-53、60及62-65。

【0027】 在一些實施例中，抗原結合單元包含輕鏈 CDR，其包含選自以下之序列：SEQ ID NO: 2、8、9、10、27、29、31、33、35、38、40、42-53、60及62-65。

【0028】 在一些實施例中，抗原結合單元包含重鏈 CDR 及輕鏈 CDR，其中該重鏈 CDR 及該輕鏈 CDR 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1及2；SEQ ID NO: 3及2；SEQ ID NO: 4及2；SEQ ID NO: 5及2；SEQ ID NO: 6及2；SEQ ID NO: 7及2；SEQ ID NO: 1及8；SEQ ID NO: 1及9；SEQ ID NO: 1及10；SEQ ID NO: 3及8；SEQ ID NO: 4及8；SEQ ID NO: 5及8；SEQ ID NO: 6及8；SEQ ID NO: 11及8；SEQ ID NO: 12及8；SEQ ID NO: 34及35；SEQ ID NO: 34及43；SEQ ID NO: 34及44；SEQ ID NO: 34及45；SEQ ID NO: 34及46；SEQ ID NO: 34及47；SEQ ID NO: 34及48；SEQ ID NO: 56及2；SEQ ID NO: 57及2；SEQ ID NO: 58及2；SEQ ID NO: 59及2；SEQ ID NO: 56及60；SEQ ID NO: 57及60；SEQ ID NO: 58及60；以及SEQ ID NO: 58及60。在一些實施例中，重鏈 CDR 及輕鏈 CDR 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1及2；SEQ ID NO: 3及2；SEQ ID NO: 4及2；SEQ ID NO: 5及2；SEQ ID NO: 6及2；SEQ ID NO: 7及2；SEQ ID NO: 1及8；以及SEQ ID NO: 1及9。

【0029】 在一些實施例中，抗原結合單元包含重鏈 CDR 及輕鏈 CDR，其中該重鏈 CDR 及該輕鏈 CDR 分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32及33；SEQ ID NO: 61及62；SEQ ID NO: 61及63；SEQ ID NO: 61及64；

SEQ ID NO: 61 及 65 ; SEQ ID NO: 66 及 62 ; SEQ ID NO: 67 及 62 ; SEQ ID NO: 68 及 62 ; SEQ ID NO: 69 及 62 ; 以及 SEQ ID NO: 70 及 62 。

【0030】 在一些實施例中，抗原結合單元包含 IgG1 構架，在 Fc 區有或無突變。

【0031】 在一些實施例中，抗原結合單元為單株抗體、人類化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，抗原結合單元為 scFv、Fab'、單鏈 Fab (scFab')、Fd 或 F(ab')₂、sFC、Fv 或 ccFv。在一些實施例中，抗原結合單元競爭結合抗原結合單元所識別之抗原決定基。

【0032】 在其他實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文揭示之抗原結合單元中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0033】 在其他實施例中，提供經分離之核酸，其編碼本文揭示之抗原結合單元中之任一者。

【0034】 在其他實施例中，提供載體，其包含編碼本文揭示之抗原結合單元中之任一者的核酸序列。

【0035】 在其他實施例中，提供宿主細胞，其表現本文揭示之抗原結合單元中之任一者。

【0036】 在其他實施例中，提供宿主細胞，其包含編碼本文揭示之抗原結合單元中之任一者的核酸。

【0037】 在其他實施例中，提供產生本文揭示之抗原結合單元中之任一者的方法。該等方法包括在適合於表現該抗原結合單元之條件下培養本文揭示之宿主細胞中之任一者；及分離由該宿主細胞表現之抗原結合單元。

【0038】 在其他實施例中，提供根除免疫細胞群體之方法。該等方法包括使免疫細胞與本文揭示之抗原結合單元中之任一者接觸。在一些態樣中，免疫細胞為調控性 T 細胞(Treg)。在其他實施例中，免疫細胞為駐留在腫瘤中之 Treg。

【0039】 在其他實施例中，提供治療有需要之個體之癌症的方法。該等方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所述之抗原結合單元。在實施例中，方法包括重複投與步驟持續一段時間，諸如直至該個體無癌症。在一些實施例中，癌症為血液癌症或實體腫瘤。在一些實施例中，治療癌症包括減小腫瘤體積。

【0040】 在其他實施例中，提供一種治療有需要之個體之癌症的方法。該方法包括向有需要之個體投與有效量之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及本文揭示之任何抗原結合單元。在實施例中，方法包括重複投與步驟持續一段時間，諸如直至該個體無癌症。在一些實施例中，癌症為血液癌症或實體腫瘤。在一些實施例中，治療癌症包括減小腫瘤體積。

【圖式簡單說明】

【0041】

圖 1 顯示人類、食蟹獼猴以及小鼠及大鼠 CCR8 之胺基酸序列之多重比對。

圖 2A-2C 顯示移除轉譯後修飾(PTM)位點之抗體結合於 HEK293-人類 CCR8、HEK293 細胞及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8。

圖 3A-3B 顯示移除轉譯後修飾(PTM)位點之抗體阻斷人類 CCL1 與 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之結合。

圖 4A-4B 顯示所指示之人類化抗體與 ExpiCHO-S-CCR1 及 ExpiCHO-S-CCR4 細胞之結合。

圖 5A-5B 顯示人類化抗體對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞株之抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 活性。

圖 6 顯示抗 CCR8 抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集。

圖 7 顯示人類化抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移的能力。

圖 8A-8B 顯示周質提取物(PPE)與 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之 FACS 結合。

圖 9A-9B 顯示親和力成熟之抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集的能力。

圖 10 顯示成熟之抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移。

圖 11A-11B 顯示人類化 149 及人類化 348 抗體之 Fc 變異體與 HuT78 細胞的結合。

圖 12A-12B 顯示 V 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之 ADCC 活性。

圖 13A-13B 顯示 F 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之 ADCC 活性。

圖 14A-14B 顯示 V 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞對 HuT78 細胞之 ADCC 活性。

圖 15A-15B 顯示 F 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞對 HuT78 細胞之 ADCC 活性。

圖 16A-16B 顯示人類 PBMC 細胞對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之 ADCC 活性。

圖 17A-17B 顯示親和力成熟之抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集的能力。

圖 18 顯示周邊血中之主要免疫細胞群體不表現 CCR8。藉由流式細胞分析技術分析腎癌患者 PBMC (患者編號 200003119)。

圖 19 顯示 CCR8 僅由來自 hDTC 之 Treg 表現。藉由流式細胞分析技術分析來自患者編號 200003119 之腎 hDTC。

圖 20A-20N 顯示 CCR8 由來自不同癌症類型中之 hDTC 之 Treg 表現。觀測到兩個 CCR8 子集(子集 1：CCR8 lo 及子集 2：CCR8 hi)。

圖 21 顯示用 Hu149-11G1m 治療顯著減小腫瘤體積。

圖 22 顯示在使用接種 M38 腫瘤之 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠之研究中不同治療組(對照組、Hu149-11G1m、抗 PD-1 及組合)中之腫瘤體積與腫瘤植入後天數之關係曲線

圖 23 顯示在使用接種 M38 腫瘤之 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠之研究中不同治療組(對照組、Hu149-11G1m、抗 PD-1 及組合)中之動物存活百分比(%)與腫瘤接

種後天數之卡普蘭-梅氏(Kaplan-Meier)存活圖。

圖 24 顯示在使用接種 E0771 腫瘤之 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠之研究中不同治療組(對照組、Hu149-11G1m、抗 PD-1 及組合)中之腫瘤體積與腫瘤植入後天數之關係曲線。

圖 25 顯示在使用接種 E0771 腫瘤之 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠之研究中不同治療組(對照組、Hu149-11G1m、抗 PD-1 及組合)中之動物存活百分比(%)與腫瘤接種後天數之卡普蘭-梅氏存活圖。

圖 26 顯示治療開始後第 7 天 E0771 腫瘤中免疫細胞群體之流式細胞分析技術分析。

【實施方式】

【0042】 儘管本文已顯示及描述本揭示案之較佳實施例，但對於所屬領域之技術人員而言顯而易見此類實施例僅以示例之方式提供。在不脫離本發明之情況下，所屬領域之技術人員現將想到許多變化、改變及替換。應當理解，在實施本發明時可採用本文描述之本發明實施例之各種替代方案。以下申請專利範圍旨在限定本發明之範疇，且藉此覆蓋此等申請專利範圍及其等同物範疇內之方法及結構。

I. 定義

【0043】 為方便起見，此處收集說明書、實例及申請專利範圍中所採用之某些術語。除非另有定義，否則本揭示案中所有技術及科學術語均具有與本揭示案所屬領域之普通技術人員普遍理解相同之含義。

【0044】 在提供值範圍之情況下，應理解除非上下文另有明確規定，否則涵蓋在該範圍之上限與下限之間的各中間值及該陳述之範圍內的任何其他陳述或中間值，精確至下限單位之十分位。此等更小範圍之上限及下限可獨立地包括在更小範圍內且亦涵蓋在內，受制於所陳述範圍內之任何具體排除之界限。當

所陳述之範圍包括界限中之一者或兩者時，不包括彼等所包括之界限中之一者或兩者的範圍亦包括在內。

【0045】 本說明書中提到之所有公佈及專利申請案均以引用之方式併入本文中，引用程度如同各個別公佈或專利申請案具體且單獨地指示以引用之方式併入一般。

【0046】 緊接在數值之前的字詞「約」意謂該值加或減 10%之範圍，例如「約 50」意謂 45 至 55，「約 25,000」意謂 22,500 至 27,500 等，除非本揭示案之上下文另有指示，或與此類解釋不一致。例如，在諸如「約 49、約 50、約 55」之數值清單中，「約 50」意謂延伸至小於前值與後值之間的間隔之一半的範圍，例如大於 49.5 至小於 52.5。此外，片語「小於約」一個值或「大於約」一個值應當根據本文提供之術語「約」之定義來理解。

【0047】 本揭示案之組合物可包含所揭示之組分、基本上由所揭示之組分組成或由所揭示之組分組成。

【0048】 除非另有說明，否則所有百分比、份數及比率均以局部組合物之總重量計，且所有量測均在約 25°C 下進行。

【0049】 片語「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範圍內，適合與人類及/或其他哺乳動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理收益/風險比相稱的彼等化合物、鹽、組合物、劑型等。在一些態樣中，「醫藥學上可接受」意謂經聯邦政府或州政府之監管機構批准，或列在美國藥典或其他公認之藥典中用於哺乳動物(例如，動物)，且更具體地用於人類。

【0050】 術語「治療」在本文中使用，例如在提及治療癌症之方法時，且通常包括施用化合物或組合物以相對於未接受化合物或組合物之個體，降低個體中醫學疾患(例如，癌症)之症狀的頻率或延遲症狀的發作。此可包括以改善或

穩定個體疾患(例如，腫瘤生長之消退)之方式逆轉、減少或阻止疾患之症狀、臨床徵象及潛在病理。

【0051】 術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，係指任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可為線性、環狀或分支的，其可包含經修飾之胺基酸，且其可間雜有非胺基酸。該等術語亦涵蓋已例如經由硫酸化、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化、碘化、甲基化、氧化、蛋白水解加工、磷酸化、異戊二烯化、外消旋化、硒醯化、在轉移 RNA 介導下胺基酸添加至蛋白質(諸如精胺醯化)、泛素化或任何其他操作(諸如與標記組分結合)進行修飾之胺基酸聚合物。如本文所用，術語「胺基酸」係指天然及/或非天然或合成胺基酸，包括甘胺酸及 D 或 L 光學異構物，以及胺基酸類似物及肽模擬物。「源自」指定蛋白質之多肽或胺基酸序列係指多肽之來源。較佳地，多肽之胺基酸序列基本上與該序列中編碼之多肽或其一部分相同，其中該部分由至少 10-20 個胺基酸或至少 20-30 個胺基酸或至少 30-50 個胺基酸組成，或可藉由序列中編碼之多肽進行免疫學鑑定。此術語亦包括自指定核酸序列表現之多肽。

【0052】 如本文所用，術語「抗原結合單元」係指免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，亦即含有特異性結合抗原(與抗原「發生免疫反應」)之抗原結合位點之分子。術語「抗原結合單元」亦涵蓋各種物種來源之免疫球蛋白分子，包括無脊椎動物及脊椎動物。在結構上，最簡單之天然存在之抗體(例如，IgG)包含四條多肽鏈，兩條重鏈(H)及兩條輕鏈(L)，藉由二硫鍵相互連接。免疫球蛋白代表一大類分子，包括若干種類型之分子，諸如 IgD、IgG、IgA、IgM 及 IgE。術語「免疫球蛋白分子」包括例如雜合抗體或改變之抗體及其片段。已顯示抗體之抗原結合功能可藉由天然存在之抗體之片段來執行。此等片段統稱為「抗原結合單元」。術語「抗原結合單元」亦涵蓋任何含有多肽鏈之分子結構，其具有適合且識別抗原決定基之特定形狀，其中一或多種非共

價結合相互作用穩定分子結構與抗原決定基之間的複合物。

【0053】 若抗原結合單元以比其結合一或多種其他參考抗原(包括多肽或其他物質)更大之親和力或親合力結合抗原，則抗原結合單元與抗原「特異性結合」或「發生免疫反應」。

【0054】 如本文所用，「抗原」意謂由抗原結合單元特異性識別及結合之物質。抗原可包括肽、蛋白質、糖蛋白、多醣及脂質；其部分及其組合。非限制性示例性抗原包括來自人類、鼠類及其其他同源物之 CCR8。

【0055】 術語「生物樣品」涵蓋自生物體獲得之多種樣品類型，且可用於診斷或監測分析。該術語包括血液及其他生物來源之液體樣品、固體組織樣品，例如生檢標本或組織培養物或源自其之細胞及其後代。該術語涵蓋在購買後以任何方式，諸如藉由試劑處理、溶解或富集某些組分處理過之樣品。該術語涵蓋臨床樣品，且亦包括細胞培養物中之細胞、細胞上清液、細胞溶解物、血清、血漿、生物體液及組織樣品。

【0056】 「嵌合」蛋白含有至少一種融合多肽，其包含在序列中位置與自然界中存在之位置不同的區域。該等區域通常可存在於單獨蛋白質中，且在融合多肽中聚集在一起；或者其通常可存在於同一蛋白質中，但在融合多肽中以新的排列方式置放。嵌合蛋白可藉由例如化學合成或藉由產生及轉譯其中肽區域以所需關係進行編碼之多核苷酸來產生。

【0057】 基因「資料庫」表示一組儲存之資料，其代表一系列包括核苷酸及肽序列之序列，其亦代表一系列生物參考材料。

【0058】 「結構域」係指蛋白質之一部分，其在物理上或功能上區別於蛋白質或肽之其他部分。物理定義之結構域包括彼等特別疏水或親水之胺基酸序列，例如彼等與膜相關聯或與細胞質相關聯之序列。結構域亦可由內部同源性定義，該同源性例如由基因重複產生。功能定義之結構域具有獨特生物學功能。例如，

受體之配位體結合結構域係結合配位體之結構域。抗原結合結構域係指抗原結合單元或抗體中與抗原結合之部分。功能定義之結構域不需要由連續胺基酸序列編碼。功能定義之結構域可含有一或多個物理定義之結構域。例如，受體通常分為細胞外配位體結合結構域、跨膜結構域及細胞內效應結構域。

【0059】 如本文所用，「表現」係指多核苷酸轉錄成 mRNA 之過程及/或經轉錄之 mRNA (亦稱為「轉錄物」)隨後轉譯成肽、多肽或蛋白質之過程。轉錄物及編碼之多肽統稱為基因產物。若多核苷酸源自基因組 DNA，則表現可包括真核細胞中 mRNA 之剪接。

【0060】 「細胞株」或「細胞培養物」表示在活體外生長或維持之細菌、植物、昆蟲或高級真核細胞。細胞之後代可能與親本細胞不完全相同(無論在形態學、基因型亦或表型上)。

【0061】 「融合基因」係由至少兩種連接在一起之異源多核苷酸組成之基因。

【0062】 術語「基因」或「基因片段」在本文中可互換使用。其係指含有至少一個開讀框之多核苷酸，其在轉錄及轉譯後能夠編碼特定蛋白質。基因或基因片段可為基因組、cDNA 或合成的，只要該多核苷酸含有至少一個開讀框，其可覆蓋整個編碼區或其區段。

【0063】 「異源」係指源自基因型上不同於進行比較之實體之其餘部分的實體。例如，自天然編碼序列中移除且可操作地連接至非天然序列之編碼序列的啟動子係異源啟動子。應用於多核苷酸、多肽之術語「異源」係指多核苷酸或多肽源自基因型上不同於進行比較之實體之其餘部分。例如，異源多核苷酸或抗原可源自不同物種來源、不同細胞類型及不同個體之相同類型細胞。

【0064】 「宿主細胞」包括可為或已成為主題載體之接受者的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代。由於自然、意外或故意突變，後代可能不一定與原始親本細胞完全相同(在形態學或基因組或總 DNA 補體方

面)。宿主細胞包括在活體內用載體轉染之細胞。「宿主細胞」可指作為單細胞實體培養之原核細胞、真核細胞或細胞株，其可或已用作重組載體或其他轉移多核苷酸之接受者，且包括已轉染之原始細胞的後代。應當理解，由於自然、意外或故意突變，單個細胞之後代在形態學或基因組或總 DNA 補體方面不一定與原始親本細胞完全相同。

【0065】 如本文所用，術語「經分離」係指與多核苷酸、肽、多肽、蛋白質、抗體或其片段在自然界中通常相關聯之成分(細胞及其他)分離。所屬領域之技術人員顯而易見，非天然存在之多核苷酸、肽、多肽、蛋白質、抗體或其片段不需要「分離」以將其與其天然存在之對應物區分開來。此外，「濃縮」、「分離」或「稀釋」之多核苷酸、肽、多肽、蛋白質、抗體或其片段與其天然存在之對應物的區別在於與其天然存在之對應物，每體積之濃度或分子數大於「濃度」或小於「分離」。可在絕對基礎上量測富集，諸如每體積溶液之重量，或者可相對於源混合物中存在之第二種潛在干擾物質進行量測。在一些實施例中，增加富集為較佳。因此，例如，較佳 2 倍富集，更佳 10 倍富集，更佳 100 倍富集，甚至更佳 1000 倍富集。物質亦可藉由人工組裝過程，諸如藉由化學合成或重組表現以分離狀態提供。

【0066】 「連接」及「融合(fused)」或「融合(fusion)」在本文中可互換使用。此等術語係指藉由包括化學結合或重組手段之任何方式將兩種以上之化學要素或組分接合在一起。「同框融合」係指以維持原始開讀框(ORF)之正確閱讀框之方式接合兩個或更多個 ORF 以形成連續更長之 ORF。因此，所得重組融合蛋白係含有兩個或更多個區段之單一蛋白質，此等區段對應於由原始 ORF 編碼之多肽(該等區段在自然界中通常不會如此接合)。儘管閱讀框因此在整個融合區段中為連續的，但區段可在物理上或空間上藉由例如同框連接子序列(例如，「彎曲子(flexon)」)分開。

【0067】 「可操作地連接(Operably linked)」或「可操作地連接(operatively linked)」係指並置，其中如此描述之組分處於允許其以其預期方式起作用之關係中。舉例而言，若啟動子序列促進編碼序列之轉錄，則啟動子序列可操作地連接至編碼序列。例如，肽序列(例如 Fc)以實現功能結構(例如抗體)之方式連接至另一肽序列(例如抗原結合單元)。

【0068】 術語「多核苷酸」、「核酸」、「核苷酸」及「寡核苷酸」可互換使用。其係指任何長度之多聚體形式之核苷酸，去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸，或其類似物。多核苷酸可具有任何三維結構，且可執行任何已知或未知之功能。以下為多核苷酸之非限制性實例：基因或基因片段之編碼或非編碼區、自連鎖分析定義之基因座(基因座)、外顯子、內含子、信使 RNA (mRNA)、轉移 RNA、核糖體 RNA、核酶、cDNA、重組多核苷酸、分支多核苷酸、質體、載體、任何序列之經分離之 DNA、任何序列之經分離之 RNA、核酸探針、引子、寡核苷酸或合成 DNA。多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及核苷酸類似物。若存在，則可在聚合物組裝之前或之後對核苷酸結構進行修飾。核苷酸序列可間雜有非核苷酸組分。多核苷酸可在聚合後，諸如藉由與標記組分結合進行進一步修飾。

【0069】 應用於多核苷酸之「重組」意謂該多核苷酸為選殖、限制及/或連接步驟以及產生不同於自然界中發現之多核苷酸之構築體的其他程序之各種組合的產物。

【0070】 在多肽之上下文中，「序列」為多肽中自胺基至羧基末端方向之胺基酸順序，其中序列中彼此相鄰之殘基在多肽之一級結構中係連續的。序列亦可為已知在一個或兩個方向上包含額外殘基之多肽部分之線性序列。

【0071】 「載體」為核酸分子，較佳自我複製，其將插入之核酸分子轉移至宿主細胞中及/或宿主細胞之間。該術語包括主要用於將 DNA 或 RNA 插入細

胞中之載體、主要用於複製 DNA 或 RNA 之載體之複製以及用於轉錄及/或轉譯 DNA 或 RNA 之表現載體。亦包括提供超過一種上述功能之載體。「表現載體」係在引入合適之宿主細胞中時可經轉錄且轉譯成多肽的多核苷酸。「表現系統」通常指由可用以產生所需表現產物之表現載體構成的合適宿主細胞。

【0072】 術語「治療(treatment)」、「治療(treating)」、「治療(treat)」及其類似術語在本文中用以通常指獲得所需藥理及/或生理作用。該作用可在完全或部分預防疾病或其症狀方面為預防性的，及/或在部分或完全穩定或治癒疾病及/或可歸因於該疾病之有害作用方面為治療性的。如本文所用，「治療」涵蓋哺乳動物(例如小鼠、大鼠、兔、豬、靈長類動物，包括人類及其他猿，特別是人類)中疾病之任何治療，且包括：(a)預防疾病或症狀發生在可能易患該疾病或症狀但尚未診斷患有該疾病或症狀之個體中；(b)抑制疾病症狀；(c)阻止疾病發展；(d)減輕疾病症狀；(e)引起疾病或症狀消退；或其任何組合。

【0073】 術語「接受者」、「個體(individual)」、「個體(subject)」、「宿主」及「患者」在本文中可互換使用，且係指任何需要診斷、治療或療法之哺乳動物個體，尤其人類。

【0074】 術語「癌症」、「贅瘤」、「腫瘤」及「癌瘤」在本文中可互換使用，係指展現相對自主生長之細胞，使得其展現特徵在於顯著喪失對細胞增殖之控制的異常生長表型。一般而言，本申請案中用於偵測或治療之所關注細胞包括癌前(例如，良性)、惡性、轉移前、轉移及非轉移細胞。在「正常細胞」之上下文中使用之術語「正常」意指具有未轉型表型或展現所檢查組織類型之未轉型細胞之形態的細胞。「癌性表型」一般係指作為癌細胞特徵之多種生物現象中之任一種，該等現象可隨癌症類型而變化。癌性表型通常藉由例如細胞生長或增殖(例如，不受控制之生長或增殖)、細胞週期之調節、細胞遷移率、細胞-細胞相互作用或轉移等方面之異常來鑑定。

【0075】 藉由保留限制或排除可根據範圍或以任何類似方式主張之任何此類組之任何個別成員的權利，包括組內之任何子範圍或子範圍之組合，可出於任何原因主張本揭示案之少於全部之措施。此外，藉由保留限制或排除任何個別替代物、類似物、化合物、配位體、結構或其群、或所主張之群之任何成員的權利，可出於任何原因主張本揭示案之少於全部之措施。

【0076】 貫穿本揭示案，引用各種專利、專利申請案及公佈。此等專利、專利申請案及公佈之揭示內容以引用之方式整體併入本揭示案中，以便更全面地描述截至本揭示案日期為止所屬領域之技術人員已知之當前最新技術。在所引用之專利、專利申請案及公佈與本揭示案之間存在任何不一致之情況下，以本揭示案為準。

II. 抗原結合單元、組合物及方法

【0077】 在一個實施例中，本揭示案提供一種抗原結合單元，其包含輕鏈互補決定區(CDR)及重鏈 CDR。

【0078】 在另一個實施例中，本揭示案提供一種抗原結合單元，其包含輕鏈 CDR 及重鏈 CDR，其中該抗原結合單元特異性結合於 CCR8 及/或阻斷 CCL1 與 CCR8 結合。

【0079】 在另一個實施例中，本揭示案提供一種抗原結合單元，其包含輕鏈 CDR 及重鏈 CDR，以及可操作地連接至該抗原結合單元之可結晶片段(Fc)區，其中該抗原結合單元特異性結合於 CCR8 及/或阻斷 CCL1 與 CCR8 結合。

【0080】 在另一個實施例中，本揭示案提供一種抗原結合單元，其包含輕鏈 CDR 及重鏈 CDR，以及可操作地連接至該抗原結合單元的在至少一個胺基酸位置中包含突變的可結晶片段(Fc)區，其中該抗原結合單元特異性結合於 CCR8 及/或阻斷 CCL1 與 CCR8 結合且其中 Fc 區中之突變增強抗體依賴性細胞毒性 (ADCC)。

【0081】 在一些實施例中，可結晶片段(Fc)區包含有或無任何突變之人類免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。在一些實施例中，突變包含 S239D 突變、I332E 突變、L235V 突變、F243L 突變、R292P 突變、Y300L 突變、P396L 突變或其組合

【0082】 在一些實施例中，可結晶片段(Fc)區包含無突變(SEQ ID NO: 119)或具有包括 S239D/I332E (SEQ ID NO: 120)或 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L (SEQ ID NO: 121)之突變之人類 IgG1 (Fc)之至少一部分，其中 Fc 區中之突變增強抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0083】 在一些實施例中，可結晶片段(Fc)區包含選自 SEQ ID NO: 119-121 之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 119

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 120

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 121

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELVGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPLVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK。

【0084】 在本文揭示之任何實施例中，抗原結合單元包含輕鏈 CDR (在表 1-3 中標記為 vL 或 LC)。輕鏈 CDR 可為抗原結合單元之輕鏈之互補決定區。輕鏈 CDR 可包含連續胺基酸殘基序列，或經非互補決定區(諸如構架區)隔開且視情況側接該等區域的兩個或更多個連續胺基酸殘基序列。在一些實施例中，輕鏈 CDR 包含兩個或更多個輕鏈 CDR，其可稱為輕鏈 CDR-1、CDR-2 等。在有利實施例中，輕鏈 CDR 包含三個輕鏈 CDR，其可分別稱為輕鏈 CDR-1、輕鏈 CDR-2 及輕鏈 CDR-3。在一些實施例中，存在於共同輕鏈上之一組 CDR 可統稱為輕鏈 CDR。

【0085】 在其他實施例中，抗原結合單元包含重鏈 CDR (在表 1-3 中標記為 vH 或 HC)。重鏈 CDR 可為抗原結合單元之重鏈之互補決定區。重鏈 CDR 可包含連續胺基酸殘基序列，或經非互補決定區(諸如構架區)隔開且視情況側接該等區域的兩個或更多個連續胺基酸殘基序列。在一些實施例中，重鏈 CDR 包含兩個或更多個重鏈 CDR，其可稱為重鏈 CDR-1、CDR-2 等。在有利實施例中，重鏈 CDR 包含三個重鏈 CDR，其可分別稱為重鏈 CDR-1、重鏈 CDR-2 及重鏈

CDR-3。在一些實例中，存在於共同重鏈上之一組 CDR 可統稱為重鏈 CDR。

【0086】 在其他實施例中，主題抗原結合單元特異性結合於 CCR8。如本文所用，CCR8 亦可指直系同源物、同源物、密碼子優化形式、截短形式、片段化形式、突變形式或 CCR8 序列之任何其他已知之衍生形式。例如，CCR8 可為人類 CCR8、鼠類 CCR8 或食蟹獼猴 CCR8。

【0087】 結合特異性可由互補決定區或 CDR，諸如輕鏈 CDR 或重鏈 CDR 決定。在許多情況下，結合特異性由輕鏈 CDR 及重鏈 CDR 決定。重鏈 CDR 與輕鏈 CDR 之給定組合提供與其他參考抗原相比，賦予對 CCR8 更大親和力及/或特異性之給定結合袋。

【0088】 可藉由所屬領域已知之任何方法表徵或表示抗原結合單元與 CCR8 之結合。舉例而言，結合可藉由結合親和力表徵，結合親和力可為抗原結合單元與抗原之間的相互作用之強度。結合親和力可藉由所屬領域已知之任何方法，諸如活體外結合分析法來確定。例如，本文揭示之抗原結合單元之結合親和力可在利用表現 CCR8 之細胞的活體外結合分析法中進行分析時測定。主題抗原結合單元之結合親和力可用 K_d 表示， K_d 為抗體與其相應抗原之間的平衡解離常數。在一些情況下，如本文揭示之抗原結合單元以約 10 μM 至約 1 fM 範圍內之 K_d 特異性結合於 CCR8。例如，抗原結合單元可以小於約 10 μM 、1 μM 、0.1 μM 、10 nM、1 nM、0.1 nM、10 pM、1 pM、0.1 pM、10 fM、1 fM、0.1 fM 或小於 0.1 fM 之 K_d 特異性結合於 CCR8。

【0089】 在一些實施例中，抗原結合單元減少或甚至阻止 CCR8 與 CCL1 之結合，且因此除其他作用外，亦抑制調控性 T 細胞之募集及/或諸如 β -抑制蛋白之信號傳導因子之募集。

【0090】 在實施例中，抗原結合單元包含輕鏈 CDR 及重鏈 CDR。主題抗原結合單元可包含表 1 中所列之任何序列。另外或可替代地，主題抗原結合單元

可包含與表 1-3 中所列之任何序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97% 98%或 99% (包括具有此等值作為端點之任何範圍(例如 60%-85%))一致性的序列。

【0091】 在一些實施例中，抗原結合單元包含輕鏈 CDR 及重鏈 CDR，其中輕鏈 CDR 及重鏈 CDR 分別包含選自表 1 及表 2 中所列之輕鏈 CDR (vL 或 LC) 或重鏈 CDR (vH 或 HC)序列之任何組合的 LC-CDR 及 HC-CDR。

表 1. 可變區之胺基酸序列及 Kabat 命名系統之 CDR 定義

SEQ ID NO.	殖株 ID	可變區之胺基酸序列
1	Hu149-9 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYW GQGTLLTVSS
2	Hu149-9 vL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLEYPLTFGGGGTKVELK
3	Hu149-11 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYSSYAMDYW GQGTLLTVSS
2	Hu149-11 vL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLEYPLTFGGGGTKVELK
4	Hu149-12 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRKEYGSSYAMDYW GQGTLLTVSS
2	Hu149-12 vL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLEYPLTFGGGGTKVELK
5	Hu149-13 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN

		FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGRSYAMDYW GQGLVTVSS
2	Hu149-13 vL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
6	Hu149-14 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGSAYAMDYW GQGLVTVSS
2	Hu149-14 vL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
7	Hu149-15 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
2	Hu149-15 vL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
1	Hu149-16 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
8	Hu149-16 vL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQHLYPLTFGGGKVELK
1	Hu149-17 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
9	Hu149-17 vL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADV GVYYCMQHLSYPLTFGGGKVELK
1	Hu149-18 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTF

		NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
10	Hu149-18 vL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLRYPLTFGGGKVELK
3	Hu149-19 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
8	Hu149-19 vL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGKVELK
4	Hu149-20 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGKEYGSSYAMDYW GQGLVTVSS
8	Hu149-20 vL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGKVELK
5	Hu149-21 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGRSYAMDYW GQGLVTVSS
8	Hu149-21 vL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGKVELK
6	Hu149-22 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGSAYAMDYW GQGLVTVSS
8	Hu149-22 vL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGKVELK

11	Hu149-23 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGREYGSSYAMDYW GQGLTLTVSS
8	Hu149-23 vL	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGGTKVELK
12	Hu149-24 vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCTRGKEYGSSYAMDYW GQGLTLTVSS
8	149-24 vL	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSKSLH SNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNL ASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQHLKYPLTFGGGGTKVELK
13 14 15	Hu149-9 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-9 LCDR	RSSKSLHSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 14 19	Hu149-11 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GREYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-11 LCDR	RSSKSLHSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 14 20	Hu149-12 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GKEYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-12 LCDR	RSSKSLHSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 14 21	Hu149-13 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GREYGRSYAMDY
16 17 18	Hu149-13 LCDR	RSSKSLHSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 14	Hu149-14 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG

22		GREYGSAYAMDY
16	Hu149-14	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
18		MQHLEYPLT
13	Hu149-15	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
15		GRDYGSSYAMDY
16	Hu149-15	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
18		MQHLEYPLT
13	Hu149-16	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
15		GRDYGSSYAMDY
16	Hu149-16	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
23		MQHLKYPLT
13	Hu149-17	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
15		GRDYGSSYAMDY
16	Hu149-17	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
24		MQHLSYPLT
13	Hu149-18	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
15		GRDYGSSYAMDY
16	Hu149-18	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
25		MQHLRYPLT
13	Hu149-19	TYAM
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
19		GREYGSSYAMDY
16	Hu149-19	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
23		MQHLKYPLT
13	Hu149-20	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
20		GKEYGSSYAMDY
16	Hu149-20	RSSKSLLSNANTYLY
17	LCDR	RMSNLAS
23		MQHLKYPLT
13	Hu149-21	TYAMN
14	HCDR	RIRSKSNFYATAYAASVKG
21		GREYGRSYAMDY
16	Hu149-21	RSSKSLLSNANTYLY

17 23	LCDR	RMSNLAS MQHLKYPLT
13 14 22	Hu149-22 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GREYGSAYAMDY
16 17 23	Hu149-22 LCDR	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLKYPLT
13 14 19	Hu149-23 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GREYGSSYAMDY
16 17 23	Hu149-23 LCDR	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLKYPLT
13 14 20	Hu149-24 HCDR	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GKEYGSSYAMDY
16 17 23	Hu149-24 LCDR	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLKYPLT

表 2. 可變區之胺基酸序列

SEQ ID NO.	名稱	序列
26	191E12H8 HC	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSI TSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG SNNYNPSLKNRISITRDISKNQFFLKLNSV TTEDTATYYCARQIGLRRGAMDYWGQG TSVTVSS
27	191E12H8 LC	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHI NTWLAWYQQKPGNAPRLLISGSTSLKAG VASRFSGSGSGKDYLTLTITSLQTEDVATY YCQQYWGIPFTFGGGTKLEIK
28	234G9C12 HC	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSI TSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYTSYDG SNNYNPSFKNRISITRDISKNQFFLKLNSV TTEDTATYYCARQIGLRRGAMDHWGQG TSVTVSS
29	234G9C12 LC	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHI NNWLAWYQQKPGNAPRLLISGSTSLRAG VASRFSGSGSGKDYLTLTITSLQTEDVATY YCQQYWGIPFTFGGGTKLEIK
30	273H2G6 HC	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSI TSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG SNNYNPSLKNRISITRDISKNQFFLKLNSV TTEDTATYYCARQVGLRRGAMDYWGQ

		GTSVTVSS
31	273H2G6 LC	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHI NNWLAWYQQKPGNAPRLLISGSTSLKAG VASRFSGSGSGKDYTLSTITLQTEDVATY YCQQYWSIPYTFGGGKLEIK
32	348E2D11 HC	QVQLVETGGGLVLRPGNSLKLSCVTSFGFSF SNYRMHWLRQPPGKRLEWIAVITVKSDN YGANYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQM NRLREEDTATYYCSSLGRVAYWGQGLV TVSA
33	348E2D11 LC	DIVMTQSQKFMFTSVGDRVSVTCKASQN VDTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYS GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAE YFCQQHNSFPLTFGAGTKLELI
34	149F2C10 HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
35	149F2C10 LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	153D4G2 HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
35	153D4G2 LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
36	160D1E3 HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN YYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNNLKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMD YWGQGTSVTVSS
35	160D1E3 LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	164G10D6 HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ

		MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
35	164G10D6 LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
37	204A2G12 HC	DVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSI TSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG TNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSV TTEDTATYYCARQVGLRRRAWFAYWGQG TLVTVSA
38	204A2G12 LC	DIQMTQSSSFLSVSLGGRVTITCKASDHIN YWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGV PSRFSGSGSGKDYTLTITSLQNEVDATYY CHQYWSTPTFGSGTKLEIK
39	262C2G7 HC	DVHLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSI TSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG SNNYNPSLKNRISITRDISKNQFFLKLNSV TTEDTATYYCARQIGLRRGAMDYWGQG TSVTVSS
40	262C2G7 LC	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHI NNWLAWYQQKPGNAPRLLISGSTSLKAG VASRFSGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATY YCQQYWGIPFTFGGGTKLEIK
41	499B1A5 HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
42	499B1A5 LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_N2 8Q HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
43	149F2C10_N2 8Q LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSQGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_N2 8I HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN

		FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
44	149F2C10_N2 8I LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSIGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEADV GVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_N2 8S HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
45	149F2C10_N2 8S LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSSGNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAD VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_G2 9A HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
46	149F2C10_G2 9A LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNANTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAD VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_G2 9I HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
47	149F2C10_G2 9I LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNINTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNL ASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEADV GVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
34	149F2C10_G2 9V HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN FYATYYADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQ MNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTSVTVSS
48	149F2C10_G2 9V LC	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSL HSNVNTYLYWFLQRPQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAD VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK
41	499B1A5_	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF

	L28(NtoS) HC	NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
49	499B1A5_ L28(NtoS) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
41	499B1A5_ L28(NtoY) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
50	499B1A5_ L28(NtoY) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSYGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
41	499B1A5_ L29(GtoA) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
51	499B1A5_ L29(GtoA) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNAITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
41	499B1A5_ L51(MtoA) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
52	499B1A5_ L51(MtoA) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQASN LASGVPDRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
41	499B1A5_ L51(MtoT) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAM DYWGQGTSVTVSS
53	499B1A5_ L51(MtoT) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQTSNL ASGVPDRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAEDV GVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK

54	499B1A5_ H100D(MtoA) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAAD YWGQGTSVTVSS
42	499B1A5_ H100D(MtoA) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
55	499B1A5_ H100D(MtoF) HC	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSN NYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQ MNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAFD YWGQGTSVTVSS
42	499B1A5_ H100D(MtoF) LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN LASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAED VGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK
56	Hu149-1 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMD YWGQGLVTVSS
2	Hu149-1 LC	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSL HSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
57	Hu149-2 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMHWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMD YWGQGLVTVSS
2	Hu149-2 LC	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSL HSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
58	Hu149-3 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGLVTVSS
2	Hu149-3 LC	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSL HSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED

		VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
59	Hu149-4 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMD YWGQGTLLTVSS
2	Hu149-4 LC	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSL HSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
56	Hu149-5 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMD YWGQGTLLTVSS
60	Hu149-5 LC	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSL HSNANTYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
57	Hu149-6 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMHWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMD YWGQGTLLTVSS
60	Hu149-6 LC	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSL HSNANTYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
58	Hu149-7 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQM NSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMDY WGQGTLLTVSS
60	Hu149-7 LC	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSL HSNANTYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSN LASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
59	Hu149-8 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSN FYATYYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMD YWGQGTLLTVSS
60	Hu149-8 LC	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSL HSNANTYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSN

		LASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAED VGVYYCMQHLEYPLTFGGGKVELK
61	Hu348-1 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVVSS
62	Hu348-1 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVDVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
61	Hu348-2 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVVSS
63	Hu348-2 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVDVWYQQKPGKAPKALIYSASSRYS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
61	Hu348-3 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVVSS
64	Hu348-3 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVDVWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
61	Hu348-4 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVVSS
65	Hu348-4 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVDVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
66	Hu348-5 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFSF SNYAMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVVSS
62	Hu348-5 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV

		DTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
67	Hu348-6 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWVRQASGKGLEWVGIVTKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVSS
62	Hu348-6 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
68	Hu348-7 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGRITVKSD NYGTAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVSS
62	Hu348-7 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
69	Hu348-8 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGIVTKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGT LTVSS
62	Hu348-8 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHNSFPLTFGQGTKLEIK
70	Hu348-9 HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSF SNYRMHWLRQASGKGLEWVGIVTKSD NYGANAYAASVKGRFTISRDDSKSSVYLQ MNSLKTEDTAVYYCTSLGRVAYWGQGT LTVSS
62	Hu348-9 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQNV DTNVVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHNSFPLTFGQGTKLEIK

表 3. Kabat 命名系統之 CDR 定義之胺基酸序列

編號	名稱	CDR (Kabat)
71	191E12H8 HC	SGYYWN
72		YISYDGSNNYNPSLKN
73		QIGLRRGAMDY

74 75 76	191E12H8 LC	KASDHINTWLA GSTSLKA QQYWGIPFT
71 77 78	234G9C12 HC	SGYYWN YTSYDGSNNYNPSFKN QIGLRRGAMDH
79 80 76	234G9C12 LC	KASDHINNWLA GSTSLRA QQYWGIPFT
71 72 81	273H2G6 HC	SGYYWN YISYDGSNNYNPSLKN QVGLRRGAMDY
79 75 82	273H2G6 LC	KASDHINNWLA GSTSLKA QQYWSIPYT
83 84 85	348E2D11 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAESVKG LGRVAY
86 87 88	348E2D11 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
13 89 15	149F2C10 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
90 17 18	149F2C10 LC	RSSKSLLSNGNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	153D4G2 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
90 17 18	153D4G2 LC	RSSKSLLSNGNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 91 15	160D1E3 HC	TYAMN RIRSKSNYYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
90 17 18	160D1E3 LC	RSSKSLLSNGNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	164G10D6 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
90 17	164G10D6 LC	RSSKSLLSNGNTYLY RMSNLAS

18		MQHLEYPLT
71 92 93	204A2G12 HC	SGYYWN YISYDGTNNYNPSLKN QVGLRRAWFAY
94 95 96	204A2G12 LC	KASDHINYWLA GATSLET HQYWSTPT
71 72 73	262C2G7 HC	SGYYWN YISYDGSNNYNPSLKN QIGLRRGAMDY
79 75 76	262C2G7 LC	KASDHINNWLA GSTSLKA QQYWGIPFT
13 97 98	499B1A5 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
99 100 101	499B1A5 LC	RSSKSLLSNGITYLY QMSNLAS AQSELEPLT
13 89 15	149F2C10_N28Q HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
102 17 18	149F2C10_N28Q LC	RSSKSLLSQGNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	149F2C10_N28I HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
103 17 18	149F2C10_N28I LC	RSSKSLLSIGNITYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	149F2C10_N28S HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
104 17 18	149F2C10_N28S LC	RSSKSLLSHSGNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	149F2C10_G29A HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
16 17 18	149F2C10_G29A LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13	149F2C10_G29I HC	TYAMN

89 15		RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
105 17 18	149F2C10_G29I LC	RSSKSLHNSNINTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 89 15	149F2C10_G29V HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD GRDYGSSYAMDY
106 17 18	149F2C10_G29V LC	RSSKSLHNSNVNTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 97 98	499B1A5_L28(NtoS) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
107 100 101	499B1A5_L28(NtoS) LC	RSSKSLHSSGITYLY QMSNLAS AQSELEPLT
13 97 98	499B1A5_L28(NtoY) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
108 100 101	499B1A5_L28(NtoY) LC	RSSKSLHSYGITYLY QMSNLAS AQSELEPLT
13 97 98	499B1A5_L29(GtoA) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
109 100 101	499B1A5_L29(GtoA) LC	RSSKSLHSNAITYLY QMSNLAS AQSELEPLT
13 97 98	499B1A5_L51(MtoA) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
99 110 101	499B1A5_L51(MtoA) LC	RSSKSLHSNGITYLY QASNLAS AQSELEPLT
13 97 98	499B1A5_L51(MtoT) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAMDY
99 111 101	499B1A5_L51(MtoT) LC	RSSKSLHSNGITYLY QTSNLAS AQSELEPLT
13 97 112	499B1A5_ H100D(MtoA) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAADY

99 100 101	499B1A5_ H100D(MtoA) LC	RSSKSLLSNGITYLY QMSNLAS AQSOLEPLT
13 97 113	499B1A5_ H100D(MtoF) HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYADSVKD HGRSGYLYAFDY
99 100 101	499B1A5_ H100D(MtoF) LC	RSSKSLLSNGITYLY QMSNLAS AQSOLEPLT
13 114 15	Hu149-1 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-1 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
115 114 15	Hu149-2 HC	TYAMH RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-2 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 14 15	Hu149-3 HC	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-3 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 114 15	Hu149-4 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-4 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 114 15	Hu149-5 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-5 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
115 114 15	Hu149-6 HC	TYAMH RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17	Hu149-6 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS

18		MQHLEYPLT
13 14 15	Hu149-7 HC	TYAMN RIRSKSNFYATAYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-7 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
13 114 15	Hu149-8 HC	TYAMN RIRSKSNFYATYYAASVKG GRDYGSSYAMDY
16 17 18	Hu149-8 LC	RSSKSLLSNANTYLY RMSNLAS MQHLEYPLT
83 116 85	Hu348-1 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-1 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 116 85	Hu348-2 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-2 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 116 85	Hu348-3 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-3 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 116 85	Hu348-4 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-4 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
117 116 85	Hu348-5 HC	NYAMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-5 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83	Hu348-6 HC	NYRMH

116 85		VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-6 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 118 85	Hu348-7 HC	NYRMH RITVKSDNYGTAYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-7 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 116 85	Hu348-8 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-8 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT
83 116 85	Hu348-9 HC	NYRMH VITVKSDNYGANYAASVKG LGRVAY
86 87 88	Hu348-9 LC	KASQNVDTNVV SASSRYS QQHNSFPLT

【0092】 在一些實施例中，主題抗原結合單元為單株抗原結合單元、多株抗原結合單元、人類化抗原結合單元、嵌合抗原結合單元、單價抗原結合單元、多價抗原結合單元、雙特異性抗原結合單元單位或其任何組合。抗原結合單元可採用多種格式，包括但不限於 scFv、Fab'、單鏈 Fab (scFab')、Fd 或 F(ab')₂、sFC、Fv 及 ccFv。此類抗體結合單元可藉由蓖麻蛋白、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶或其他蛋白酶裂解自完整免疫球蛋白產生。

【0093】 此外，可利用重組免疫球蛋白技術設計抗原結合單元。舉例而言，「Fv」免疫球蛋白可藉由用肽連接子將可變輕鏈區連接至可變重鏈區來產生。例如，肽連接子可為聚甘胺酸或不形成 α 螺旋或 β 摺疊基元之另一種序列。亦可製成 Fv，其在 V_H 與 V_L 區之間包含穩定化之二硫鍵，如以引用之方式全部併入本文中的美國專利第 6,147,203 號中所述。可利用此等抗原結合單元中之任

一者。在一些態樣中，抗原結合單元可為具有兩條輕鏈與兩條重鏈配對之完整免疫球蛋白。

【0094】 抗原結合單元可為包含輕鏈多肽及重鏈多肽之異源多聚體。抗原結合單元之實例包括但不限於(i)由美國專利第 6,833,441 號(整體併入本文中)揭示之異源二聚化序列穩定的 ccFv 片段；(ii)包含至少一個如本文所述之 ccFv 片段之任何其他單價及多價分子；(iii)由 VL、VH、CL 及 CH1 結構域組成之 Fab 片段；(iv)由 VH 及 CH1 結構域組成之 Fd 片段；(v)由抗體單臂之 VL 及 VH 結構域組成之 Fv 片段；(vi) F(ab')₂ 片段，一種二價片段，其包含在鉸鏈區藉由二硫鍵連接之兩個 Fab 片段；及(vii)雙功能抗體。

【0095】 可藉由標準方案，藉由給生產動物注射抗原組合物來產生多株抗體。參見例如 Harlow 及 Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988。當利用完整蛋白質或蛋白質之較大部分時，可藉由用蛋白質及合適佐劑(例如弗氏(Freund's)、弗氏完全、水包油乳液等)對生產動物進行免疫接種來產生抗體。當使用較小肽時，宜將肽與較大分子結合以製成免疫刺激結合物。可商購用於此類用途之常用結合蛋白包括牛血清白蛋白(BSA)及匙孔血藍蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)。為產生針對特定抗原決定基之抗體，可使用源自完整序列之肽。可替代地，為產生針對蛋白質標靶之相對較短之肽部分的抗體，若多肽與載體蛋白(例如卵白蛋白、BSA 或 KLH)接合，則可引發優良免疫反應。

【0096】 多株或單株抗原結合單元或抗體可自已經遺傳改變以產生人類免疫球蛋白之動物產生。轉殖基因動物可藉由最初產生不產生動物天然抗體之「基因剔除」動物，且用人類抗體基因座將該動物穩定地轉型(例如，藉由使用人類人工染色體)來產生。在此類情況下，動物只會產生人類抗體。用於產生此類動物且從中獲得抗體之技術描述於美國專利第 6,162,963 號及第 6,150,584 號(以引

用之方式全部併入本文中)中。此類抗體可稱為人類異種抗體。

【0097】可替代地，抗原結合單元可自含有人類可變區之噬菌體文庫中產生。參見美國專利第 6,174,708 號，以引用之方式全部併入本文中。

【0098】在本文揭示之任何實施例之一些態樣中，抗原結合單元由融合瘤產生。例如，本文揭示之抗原結合單元可由選自由表現表 1 所列之抗原結合單元之一的融合瘤組成之群的融合瘤產生。

【0099】對於單株抗原結合單元或單株抗體，可藉由分離經刺激之免疫細胞，諸如來自接種動物脾臟之免疫細胞來形成融合瘤。接著可將此等細胞與諸如骨髓瘤細胞或經轉型細胞之能夠在細胞培養物中無限複製的永生化細胞融合，從而產生永生化之分泌免疫球蛋白之細胞株。所利用之永生細胞株可經選擇以缺乏利用某些營養素所必需之酶。許多此類細胞株(諸如骨髓瘤)係所屬領域之技術人員已知的，且包括例如：胸苷激酶(TK)或次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT)。此等缺乏允許根據融合細胞在例如次黃嘌呤胺基喋啶胸苷培養基(HAT)上之生長能力來選擇融合細胞。

【0100】此外，抗原結合單元可藉由基因工程改造來產生。考慮人類化、嵌合或異種人類抗原結合單元，其在投與至人類時產生較少免疫反應。

【0101】本文揭示之抗原結合單元可降低在人類中誘發不希望之免疫反應、例如過敏性休克之傾向，且亦可展現降低之引發將阻止抗體治療劑或顯像劑重複給藥之免疫反應(例如，人類抗鼠類抗體「HAMA」反應)的傾向。此類抗原結合單元包括但不限於人類化、嵌合或異種人類抗原結合單元。

【0102】嵌合抗原結合單元或嵌合抗體可例如藉由重組方式，藉由將自鼠類(或其他動物來源)融合瘤殖株獲得之鼠類可變輕鏈區及重鏈區(VL 及 VH)與人類恆定輕鏈區及重鏈區組合來製得，以產生主要具有人類結構域之抗體。此類嵌合抗體之產生係所屬領域熟知的且可藉由標準方式實現(如例如美國專利第

5,624,659 號中所描述，該專利以引用之方式完整併入本文中)。

【0103】 適用於非人類(例如啮齒類動物或靈長類動物)抗體之術語「人類化」係雜合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段，其含有源自非人類免疫球蛋白之最少序列。在大多數情況下，人類化抗體為來自接受者互補決定區(CDR)之殘基經來自諸如小鼠、大鼠、兔或靈長類動物之非人類物種(供體抗體)之 CDR 的殘基替換的人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其具有所需特異性、親和力及能力。在一些情況下，人類免疫球蛋白之 Fv 構架區(FR)殘基經相應非人類殘基替換。此外，人類化抗體可包含既不存在於接受者抗體中亦不存在於輸入之 CDR 或構架序列中的殘基。進行此等修飾以進一步改進及優化抗體效能，且在引入至人體時最大限度地減少免疫原性。在一些實例中，人類化抗體將包含至少一個，通常兩個可變域之基本上全部，其中全部或基本上全部之 CDR 區對應於非人類免疫球蛋白之 CDR 區且全部或基本上全部之 FR 區為人類免疫球蛋白序列之 FR 區。人類化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常為人類免疫球蛋白、諸如人類 IgG1 之恆定區的至少一部分。

【0104】 人類化抗體可經工程改造以含有類人類免疫球蛋白結構域，且僅併有動物來源抗體之互補決定區。此可藉由仔細檢查單株抗原結合單元或單株抗體之可變區之高變環序列且將其與人類抗原結合單元或人類抗體鏈之結構相匹配來實現。參見例如美國專利第 6,187,287 號，以引用之方式全部併入本文中。

【0105】 將非人類抗體人類化之方法係所屬領域熟知的。「人類化」抗體係其中至少部分序列已自其初始形式改變以使其更像人類免疫球蛋白之抗體。在一些型式中，重(H)鏈及輕(L)鏈恆定(C)區經人類序列替換。此可為包含可變(V)區及異源免疫球蛋白 C 區之融合多肽。在一些型式中，互補決定區(CDR)包含非人類抗體序列，而 V 構架區亦已轉換為人類序列。參見例如 EP 0329400。在一些型式中，V 區藉由設計人類及小鼠 V 區之共有序列且轉換 CDR 之外在共

有序列之間不同之殘基來人類化。

【0106】 原則上，人類化抗體之構架序列可用作 CDR 移植之模板；然而，已證明直接將 CDR 替換至此類構架中會導致對抗原之結合親和力之顯著損失。Glaser 等人 (1992) *J. Immunol.* 149:2606；Tempest 等人 (1992) *Biotechnology* 9:266；及 Shalaby 等人 (1992) *J. Exp. Med.* 17:217。人類抗體(HuAb)與原始鼠類抗體(muAb)之同源性愈高，人類構架將畸變引入鼠類 CDR 中，從而降低親和力之可能性愈小。基於針對抗體序列資料庫之序列同源性搜索，HuAb IC4 提供與 muM4TS.22 良好之構架同源性，儘管其他高度同源之 HuAb 亦適用，尤其是來自人類亞組 I 之 κ L 鏈或來自人類亞組 III 之 H 鏈。Kabat 等人 (1987)。各種電腦程式，諸如 ENCAD (Levitt 等人 (1983) *J. Mol. Biol.* 168:595)，可用於預測 V 區之理想序列。考慮具有不同可變(V)區之 HuAb。確定合適 V 區序列且優化此等序列在所屬領域之技術人員之技能範圍內。用於獲得具有降低之免疫原性之抗體的方法亦描述於美國專利第 5,270,202 號及第 EP 699,755 號中。

【0107】 人類化抗體可藉由使用親本及人類化序列之三維模型分析親本序列及各種概念性人類化產品之方法來製備。三維免疫球蛋白模型係所屬領域之技術人員所熟悉的。可使用電腦程式來說明及顯示所選候選免疫球蛋白序列之可能三維構形結構。檢查此等顯示允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中之可能作用，亦即分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可自共有序列及輸入序列中選擇 FR 殘基且組合，從而實現所需抗體特性，諸如增加對標靶抗原之親和力。

【0108】 主題抗原結合單元之人類化方法可如下。基於用於移植之人類抗體生殖系之同源性、典型結構及物理性質選擇最適合之生殖系受體重鏈及輕鏈可變區。對 mVH/VL 與移植之 hVH/VL 進行電腦建模，且生成原型人類化抗體序列。若建模指示需要構架回復突變，則生成具有所指示之 FW 改變的第二變異

體。合成編碼所選生殖系構架及鼠類 CDR 之 DNA 片段。將合成之 DNA 片段次選殖至 IgG 表現載體中，且藉由 DNA 定序確認序列。人類化抗體在諸如 293F 之細胞中表現，且例如在 MDM 吞噬分析及抗原結合分析中測試蛋白質。例如藉由在表現標靶抗原之細胞上進行 FACS，將人類化抗原結合單元與親本抗原結合單元在抗原結合親和力方面進行比較。若親和力比親本抗原結合單元低 2 倍以上，則可生成第二輪人類化變異體且如上所述進行測試。

【0109】 如上所述，抗原結合單元可為「單價」或「多價」。前者每個抗原結合單元具有一個結合位點，而後者含有能夠結合於相同或不同種類之超過一個抗原的多個結合位點。視結合位點之數量而定，抗原結合單元可為二價(具有兩個抗原結合位點)、三價(具有三個抗原結合位點)、四價(具有四個抗原結合位點)等。

【0110】 多價抗原結合單元可根據其結合特異性進一步分類。「單特異性」抗原結合單元係能夠結合於相同種類之一或多個抗原的分子。「多特異性」抗原結合單元係對至少兩種不同抗原具有結合特異性之分子。雖然此類分子通常將僅結合兩種不同抗原(亦即，雙特異性抗原結合單元)，但當在本文中使用时，此表述亦涵蓋具有額外特異性之抗體，例如三特異性抗體。本揭示案進一步提供多特異性抗原結合單元。多特異性抗原結合單元係能夠結合於至少兩種不同抗原之多價分子。較佳多特異性抗原結合單元為分別對兩種及三種不同抗原展現結合特異性之雙特異性及三特異性分子。

【0111】 在一些實施例中，抗原結合單元為雙特異性抗原結合單元，其中抗原結合單元特異性結合於 CCR8 及第二抗原。在一些實例中，第二抗原結合於來自不同物種之 CCR8。例如，雙特異性抗原結合單元可結合人類 CCR8 及食蟹獼猴 CCR8。可替代地，雙特異性抗原結合單元可涵蓋其結合例如人類 CCR8 之結合特性，及其阻止例如 CCL1 與人類 CCR8 之結合的阻斷特性。其

他合適第二抗原包括但不限於腫瘤細胞抗原、免疫細胞抗原、細胞毒性觸發分子、毒素、纖維蛋白溶解劑、細胞表面受體、傳染病標靶、疫苗佐劑、診斷劑、偵測分子及報導分子。

多核苷酸及載體

【0112】 在一些實施例中，提供經分離之核酸，其編碼本文揭示之抗原結合單元中之任一者。在另一個實施例中，提供包含編碼本文揭示之任一抗原結合單元之核酸序列的載體。在一些實施例中，提供經分離之核酸，其編碼本文揭示之抗原結合單元之輕鏈 CDR 及重鏈 CDR。

【0113】 主題抗原結合單元可藉由重組 DNA 技術、合成化學技術或其組合來製備。例如，編碼抗原結合單元之所需組分，包括輕鏈 CDR 及重鏈 CDR 之序列，通常使用所屬領域已知之標準分子技術組裝、選殖至表現載體中。此等序列可自編碼所需蛋白質序列之其他載體、自 PCR 產生之片段使用各自模板核酸或藉由編碼所需序列之合成寡核苷酸之組裝來組裝。可藉由用包含所關注之抗原結合單元之表現載體轉染合適細胞來創建表現系統。

【0114】 可使用包括但不限於雜交、PCR 及 DNA 定序之習知技術，容易獲得對應於現有抗體之輕鏈或重鏈之不同區域的核苷酸序列及定序。產生單株抗體之融合瘤細胞用作抗體核苷酸序列之較佳來源。產生一系列單株抗體之大量融合瘤細胞可自公共或私人儲存庫獲得。最大保藏機構為美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection) (atcc.org)，其提供多種多樣之特徵明確之融合瘤細胞株。可替代地，抗體核苷酸可自經免疫接種或未經免疫接種之嚙齒動物或人類中獲得，且形成諸如脾臟之器官及周邊血淋巴球。以下中描述適用於提取及合成抗體核苷酸之具體技術：Orlandi 等人 (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 86: 3833-3837；Larrick 等人 (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160:1250-1255；Sastry 等人 (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 86: 5728-5732；

及美國專利第 5,969,108 號。

【0115】 亦可例如藉由用人類重鏈及輕鏈恆定區之編碼序列代替同源非人類序列來修飾編碼抗原結合單元之多核苷酸。以該方式，製備保留原始抗原結合單元之結合特異性之嵌合抗體。

【0116】 亦應當理解，多核苷酸包括彼等編碼示例性多肽之功能同等物及其片段之多核苷酸。功能同等之多肽包括增強、降低或不顯著影響由此編碼之多肽之特性的多肽。功能同等物可為具有保守胺基酸取代之多肽、包括融合物之類似物及突變體。

【0117】 由於遺傳密碼之簡併性，抗原結合單元編碼序列之核苷酸以及適合構築多核苷酸及載體之序列可能存在相當大之變化。序列變異體可能具有經修飾之 DNA 或胺基酸序列、一或多處取代、缺失或添加，其淨效應為保留所需抗原結合活性。例如，可在編碼區中進行各種取代，不改變所編碼之胺基酸或導致保守變化。本文之揭示內容中涵蓋此等取代。保守胺基酸取代包括以下組內之取代：甘胺酸、丙胺酸；纈胺酸、異白胺酸、白胺酸；天冬胺酸、麩胺酸；天冬醯胺、麩胺醯胺；絲胺酸、蘇胺酸；離胺酸、精胺酸；及苯丙胺酸、酪胺酸。雖然保守取代確實有效地改變待產生之多肽中所含之一或多個胺基酸殘基，但預計該等取代不會干擾待產生之所得抗原結合單元之抗原結合活性。不改變所編碼之胺基酸殘基之核苷酸取代可用於優化不同系統中之基因表現。合適之取代係所屬領域之技術人員已知的，且進行取代，以例如反映表現系統中之較佳密碼子使用。

【0118】 若需要，重組多核苷酸可包含有助於偵測基因產物之表現及純化之異源序列。此類序列之實例係所屬領域已知的且包括彼等編碼報導蛋白，諸如 β -半乳糖苷酶、 β -內醯胺酶、氯黴素乙醯轉移酶 (chloramphenicol acetyltransferase, CAT)、螢光素酶、綠色螢光蛋白 (GFP) 及其衍生物之序列。

其他有助於純化之異源序列可能編碼抗原決定基，諸如 Myc、HA (源自流感病毒血球凝集素)、His-6、FLAG 或免疫球蛋白之 Fc 部分、麩胱甘肽 S-轉移酶 (GST)及麥芽糖結合蛋白(MBP)。

【0119】 本文揭示之多核苷酸可與上述多種化學功能部分結合。常用之部分包括能夠產生可偵測信號之標記、信號肽、增強免疫反應性之試劑、促進與固體支持物偶合之試劑、疫苗載體、生物反應調節劑、順磁性標記及藥物。該等部分可藉由重組方式或藉由所屬領域已知之其他方式共價連接多核苷酸。

【0120】 多核苷酸可包含額外序列，諸如相同轉錄單元內之額外編碼序列、控制元件(諸如啟動子、核糖體結合位點及聚腺苷酸化位點)、相同或不同啟動子控制下之額外轉錄單元、允許宿主細胞之殖株、表現及轉型之序列、及提供實施例可能需要之任何此類構築體。

【0121】 可使用化學合成、重組選殖方法、PCR 或其任意組合獲得多核苷酸。化學合成多核苷酸之方法係所屬領域熟知的且不需要在本文中詳細描述。所屬領域之技術人員可使用本文提供之序列資料，藉由採用 DNA 合成儀或自商業服務處訂購來獲得所需多核苷酸。

【0122】 可將包含所需序列之多核苷酸插入至合適載體中，該載體又可引入至合適宿主細胞中，用於複製及擴增。因此，提供包含一或多種多核苷酸之多種載體。亦提供可選擇之表現載體文庫，其包含至少一種編碼本文揭示之抗原結合單元之載體。

【0123】 載體通常包含表現抗原結合單元所需之轉錄或轉譯控制序列。合適轉錄或轉譯控制序列包括但不限於複製起點、啟動子、增強子、抑制物結合區、轉錄起始位點、核糖體結合位點、轉譯起始位點以及轉錄及轉譯之終止位點。

【0124】 啟動子之選擇在很大程度上視引入載體之宿主細胞而定。亦可利用通常與所需輕鏈或重鏈基因相關之啟動子，條件為此類控制序列與宿主細胞系

統相容。亦可使用細胞特異性或組織特異性啟動子。所屬領域之技術人員已描述及使用多種多樣之組織特異性啟動子。在選擇之動物細胞中起作用之示例性啟動子包括肝細胞特異性啟動子及心肌特異性啟動子。視接受者細胞類型之選擇而定，所屬領域之技術人員將知道適用於構築表現載體之其他合適之細胞特異性或組織特異性啟動子。

【0125】 使用已知之分子選殖或基因工程改造技術，可將適當轉錄控制序列、增強子、終止子或所屬領域已知之任何其他遺傳元件以操作關係整合，視情況另外與待表現之完整可選擇融合基因整合。除上述元件外，載體亦可含有可選擇標記物(例如，編碼經載體轉型之宿主細胞存活或生長所必需之蛋白質的基因)，儘管此類標記基因可攜帶在另一個多核苷酸序列上，共同引入至宿主細胞中。

【0126】 多核苷酸及載體具有若干特定用途。例如，其可用於產生抗原結合單元之表現系統中。此類多核苷酸可用作引子以實現所需多核苷酸之擴增。此外，多核苷酸亦可用於醫藥組合物，包括疫苗、診斷劑及藥物中。

【0127】 宿主細胞尤其可用作主題多核苷酸、載體之儲存庫，或用作產生所需抗原結合單元且基於抗原結合特異性進行篩選的媒劑。

【0128】 因此，提供一種鑑定與所需抗原具有免疫反應性之抗原結合單元的方法。此類方法可包括以下步驟：**(a)**製備抗原結合單元之遺傳多樣性文庫，其中該文庫包含至少一個主題抗原結合單元；**(b)**使抗原結合單元文庫與所需抗原接觸；**(c)**偵測抗原結合單元與抗原之間的特異性結合，從而鑑定與所需抗原具有免疫反應性之抗原結合單元。

【0129】 抗原結合單元特異性結合所需抗原之能力可藉由所屬領域中公認之多種程序來測試。參見 Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York；Gherardi 等人 (1990) *J. Immunol. Meth.*

126:61-68。通常，可藉由免疫分析法，例如藉由使標記之抗原結合單元與固定在固體支持物或基質上之抗原反應，直接偵測展現所需結合特異性之抗原結合單元。一般而言，附著有抗原之基質用在免疫分析法期間展現低水准非特異性結合之材料製成。示例性固體支持物由以下類型之材料中之一或多種製成：塑膠聚合物、玻璃、纖維素、硝化纖維素、半導體材料及金屬。在一些實例中，基質為皮氏培養皿(petri dish)、層析珠、磁珠及其類似物。

【0130】 對於此類固相分析法，未反應之抗原結合單元藉由洗滌來移除。然而，在液相分析法中，未反應之抗原結合單元藉由一些其他分離技術，例如過濾或層析法來移除。在抗原與標記之抗原結合單元結合之後，確定結合之標記之量。此技術之一種變體係競爭分析法，其中抗原與原始結合分子結合至飽和。當一群主題抗原結合單元引入至複合物中時，僅展現更高結合親和力之彼等抗原結合單元才能競爭，且因此保持與抗原結合。

【0131】 可替代地，可藉由細胞分選來評估與給定抗原之特異性結合，該細胞分選包括在待分選之細胞上呈遞所需抗原，接著用與可偵測試劑偶合之抗原結合單元標記標靶細胞，接著在細胞分選儀中將標記之細胞與未標記之細胞分離。一種複雜之細胞分離方法係螢光活化細胞分選(FACS)。細流中單列行進之細胞通過激光束，且接著量測被螢光標記之抗原結合單元結合之各細胞之螢光。

【0132】 對溶析之抗原結合單元之後續分析可能涉及蛋白質定序，以描繪輕鏈及重鏈之胺基酸序列。基於推導之胺基酸序列，接著可藉由包括 PCR、文庫篩選、現有核酸資料庫中之同源性搜索或其任意組合之重組選殖方法獲得編碼抗體多肽之 cDNA。常用資料庫包括但不限於 GenBank、EMBL、DDBJ、PDB、SWISS-PROT、EST、STS、GSS 及 HTGS。

【0133】 當抗原結合單元文庫展示在噬菌體或細菌粒子上時，較佳使用親和層析法進行選擇。該方法通常將噬菌體抗原結合單元文庫與經抗原塗佈之盤、

管柱基質、細胞或溶液中之生物素化抗原結合，接著進行捕捉。洗滌結合於固相之噬菌體或細菌，且接著用可溶性半抗原、酸或鹼溶析。可替代地，增加抗原濃度可用於自親和基質上解離抗原結合單元。對於某些對抗原具有極高親和力或親合力之抗原結合單元，有效溶析可能需要高 pH 值或溫和還原溶液，如 WO 92/01047 中所述。

【0134】 選擇之效率可能視若干種因素之組合而定，該等因素包括洗滌過程中之解離動力學，及單個噬菌體或細菌上之多個抗原結合單元是否可同時與固體支持物上之抗原結合。例如，可藉由使用短時間洗滌、多價展示及在固體支持物上之高抗原塗佈密度來保留具有快速解離動力學(及弱結合親和力)之抗體。相反，可藉由使用長時間洗滌、單價噬菌體及低抗原塗佈密度來促進具有緩慢解離動力學(及良好結合親和力)之抗原結合單元的選擇。

【0135】 若需要，可針對不相關之抗原預先選擇抗原結合單元文庫以反選不需要之抗原結合單元。亦可針對相關抗原預先選擇文庫以分離例如抗個體基因型抗原結合單元。

宿主細胞

【0136】 在一些實施例中，本揭示案提供表現本文揭示之抗原結合單元中之任一者的宿主細胞。主題宿主細胞通常包含編碼本文揭示之抗原結合單元中之任一者的核酸。

【0137】 在一個實施例中，提供用上述多核苷酸、載體或載體文庫轉染之宿主細胞。可藉由許多適當方法中之任一種將載體引入至合適原核或真核細胞中，該等方式包括電穿孔、微粒轟擊；脂轉染、感染(載體與傳染原偶合)、採用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖或其他物質進行轉染。引入載體之方式的選擇通常視宿主細胞之特徵而定。

【0138】 對於大多數動物細胞，上述任何一種方法均適用於載體遞送。較佳

動物細胞為能夠大量，例如以毫克水準表現外源引入之基因產物的脊椎動物細胞，較佳為哺乳動物細胞。較佳細胞之非限制性實例為 NIH3T3 細胞、COS、HeLa 及 CHO 細胞。

【0139】 一旦引入合適宿主細胞，即可使用所屬領域已知之任何核酸或蛋白質分析法來確定抗原結合單元之表現。例如，輕鏈 CDR 或重鏈 CDR 或抗原結合單元之轉錄 mRNA 的存在可藉由習知雜交分析法(例如北方墨點分析(Northern blot analysis))、擴增程序(例如 RT-PCR)、SAGE (美國專利第 5,695,937 號)及基於陣列之技術(參見例如美國專利第號 5,405,783、第 5,412,087 號及第 5,445,934 號)，使用與抗原結合單元多核苷酸之任何區域互補之探針來偵測及/或定量。

【0140】 載體之表現亦可藉由檢查所表現之抗原結合單元來確定。所屬領域有多種技術可用於蛋白質分析。其包括但不限於放射性免疫分析法、ELISA (酶聯免疫放射分析法)、「夾心式」免疫分析法、免疫放射分析法、原位免疫分析法(使用例如膠體金、酶或放射性同位素標記)、西方墨點分析(western blot analysis)、免疫沈澱分析法、免疫螢光分析法及 SDS-PAGE。

抗原結合單元之製備

【0141】 在一些實施例中，提供產生本文揭示之任一抗原結合單元之方法。該方法包括在適合於表現抗原結合單元之條件下培養表現抗原結合單元之宿主細胞且分離由宿主細胞表現之抗原結合單元。

【0142】 可使用所屬領域已知之多種蛋白質純化技術分離表現之抗原結合單元。一般而言，抗原結合單元作為分泌之多肽自培養基中分離出來，不過當其在無信號肽之情況下直接產生時可自宿主細胞溶解產物或細菌周質中回收。若抗原結合單元與膜結合，則其可藉由所屬領域之技術人員通常採用之合適洗滌劑溶液溶解。回收之抗原結合單元可藉由鹽沈澱(例如用硫酸銨)、離子交換層

析(例如在陽離子或陰離子交換管柱上在中性 pH 下操作且用增加離子強度之階梯梯度溶析)、凝膠過濾層析(包括凝膠過濾 HPLC)以及在標籤親和管柱或親和樹脂(如蛋白 A、蛋白 G、羥基磷灰石及抗免疫球蛋白)上之層析進一步純化。

【0143】 此外，可在方法及組合物中使用衍生化之免疫球蛋白，其添加有化學連接子、可偵測部分(諸如螢光染料、酶、受質、化學發光部分)、特異性結合部分(諸如鏈球菌親生物素蛋白、抗生物素蛋白或生物素)或藥物結合物。

【0144】 本文另外揭示與化學功能部分結合之抗原結合單元。通常，該部分為能夠產生可偵測信號之標記。此等結合之抗原結合單元例如可用於偵測系統，諸如腫瘤負荷之定量以及轉移病灶之成像及腫瘤成像。此類標記係所屬領域中已知的且包括但不限於放射性同位素、酶、螢光化合物、化學發光化合物、生物發光化合物、受質輔因子及抑制劑。有關教示此類標記之使用的專利參見例如美國專利 3,817,837 號；第 3,850,752 號；第 3,939,350 號；第 3,996,345 號；第 4,277,437 號；第 4,275,149 號；及第 4,366,241 號。該等部分可共價連接於抗原結合單元、重組連接或經由第二試劑(諸如第二抗體、蛋白 A 或生物素-抗生物素蛋白複合物)結合於抗原結合單元。

【0145】 其他功能部分包括信號肽、增強免疫反應性之試劑、促進與固體支持物偶合之試劑、疫苗載劑、生物反應調節劑、順磁性標記及藥物。信號肽係一種短胺基酸序列，其引導新合成之蛋白質穿過細胞膜，通常真核細胞中之內質網，以及細菌之內膜或內膜與外膜。信號肽可位於多肽之 N 端部分或多肽之 C 端部分，且可在多肽之生物合成及自細胞分泌之間藉由酶來移除。此類肽可併入抗原結合單元中以允許合成分子之分泌。

【0146】 增強免疫反應性之藥劑包括但不限於細菌超抗原。促進與固體支持物偶合之試劑包括但不限於生物素或抗生物素蛋白。免疫原載劑包括但不限於任何生理上可接受之緩衝液。生物反應調節劑包括細胞介素，尤其腫瘤壞死因

子(TNF)、介白素 2、介白素 4、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子及 γ -干擾素。

【0147】 合適藥物部分包括抗贅瘤劑。非限制性實例包括放射性同位素、長春花生物鹼(諸如長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春地辛硫酸鹽(vindesine sulfate))、阿德力黴素(adriamycin)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素 D (dactinomycin)、鹽酸道諾黴素(duanorubicin hydrochloride)、鹽酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride)、依托泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、洛莫司汀(lomustine)、鹽酸美氯雷他明(mechlororethamine hydrochloride)、美法崙(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、鹽酸丙卡巴肼(procarbaze hydrochloride)、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、紫杉醇(taxol)、硫鳥嘌呤(thioguanine)及尿嘧啶氮芥(uracil mustard)。

【0148】 包括抗原結合單元之免疫毒素可藉由重組方式產生。各種免疫毒素之產生係所屬領域熟知的，且可見於例如「Monoclonal Antibody-toxin Conjugates: Aiming the Magic Bullet」, Thorpe 等人 (1982) *Monoclonal Antibodies in Clinical Medicine*, Academic Press, 第 168-190 頁；Vitatta (1987) *Science* 238:1098-1104；以及 Winter 及 Milstein (1991) *Nature* 349:293-299。合適毒素包括但不限於蓖麻毒素、放射性核素、美洲商陸抗病毒蛋白、假單胞菌外毒素 A、白喉毒素、蓖麻毒素 A 鏈、真菌毒素(諸如限制性毒素)及磷脂酶。一般參見「Chimeric Toxins」, Olsnes and Pihl, *Pharmac. Ther.* 15:355-381 (1981)；及「Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy」, 編輯 Baldwin 及 Byers, 第 159-179 頁, 224-266, Academic Press (1985)。

【0149】 化學功能部分可以重組方式，例如藉由產生編碼抗原結合單元及功

能部分之融合基因製得。可替代地，抗原結合單元可藉由多種公認之化學程序中之任一者化學鍵結至該部分。例如，當該部分為蛋白質時，連接可藉由異雙官能交聯劑，例如 SPDP、碳二亞胺戊二醛或其類似物進行。該等部分可經由二級試劑，例如二級抗體、蛋白 A 或生物素-抗生物素蛋白複合物共價連接或結合。順磁性部分及其與抗體之結合係所屬領域熟知的。參見例如 Miltenyi 等人 (1990) *Cytometry* 11:231-238。

使用方法及治療

【0150】 CCR8 特異性抗原結合單元及包含其之醫藥組合物可找到廣泛應用，包括但不限於治療及診斷。

【0151】 在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及本文揭示之抗原結合單元中之任一者。

【0152】 在另一個實施例中，提供根除免疫細胞之方法，其包括使免疫細胞群體與有效量之本文所述之抗原結合單元接觸。

【0153】 在另一個實施例中，提供根除免疫細胞之方法，其包括使免疫細胞群體與有效量之本文所述之醫藥組合物接觸。

【0154】 在實施例中，免疫細胞在個體中，諸如需要治療由錯誤免疫細胞引起之疾病及/或需要移除免疫細胞之人類患者。

【0155】 在實施例中，免疫細胞為調控性 T 細胞(Treg)。Treg 可作為駐留組織 Treg 存在於個體中，例如作為駐留腫瘤浸潤淋巴球(TIL)之亞群存在於腫瘤組織中。

【0156】 在實施例中，Treg 遷移，經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)消除 Treg，或兩者。

【0157】 在實施例中，治療個體癌症之方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所述之抗原結合單元且視情況重複投與步驟持續一段時間，例如定期每

天一次、每週一次、每月一次，持續 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月，或直至個體無癌症。

【0158】 在實施例中，治療個體癌症之方法包括向有需要之個體投與有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑及本文揭示之任一抗原結合單元。在實施例中，根據有效治療癌症之劑量方案重複投與步驟，如個體無癌症所證明。

【0159】 在實施例中，個體為需要抗癌療法之人類患者。癌症可為血液癌症或實體瘤。血液癌症包括但不限於白血病、淋巴瘤(諸如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma))及骨髓瘤。實體腫瘤包括但不限於結腸直腸癌(CRC)、脾癌、乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、黑色素瘤、膽管癌、膽囊癌、甲狀腺癌、肉瘤、腎癌、膀胱癌、子宮體癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胸腺癌、肝癌、睪丸癌、尿路上皮癌、食管腫瘤及胃腫瘤。在大多數情況下，有效量經由所屬領域熟知之測試方法憑經驗確定。在一個態樣中，抗原結合單元係以約 0.1mg/kg 至約 10 mg/kg 體重之劑量投與。

【0160】 癌症之治療可體現在癌細胞之生長減少，包括但不限於癌細胞之增殖減少及非癌細胞變成癌細胞之發生率降低。使用任何已知之分析法，可容易地確定是否已實現癌細胞生長之減少，分析法包括但不限於³H-胸苷併入；計算一段時間內之細胞數量；偵測及/或量測與 AML 相關之標記物等。物質或特定量之物質是否有效治療癌症可使用多種已知之癌症診斷分析法中之任一種來評估，分析法包括但不限於生檢、對比射線照相研究、CAT 掃描及偵測個體血液中與癌症相關之腫瘤標記物。物質可全身或局部投與，通常全身投與。

【0161】 在實施例中，癌症之治療可體現在腫瘤體積減小。可使用任何所屬領域已知之方法來確定腫瘤體積。例如，可藉由使用測徑器量測腫瘤來確定腫瘤體積。在此類情況下，可量測腫瘤之兩個維度，且可使用公式 $V=0.5a \times b^2$ 確

定腫瘤體積，其中 a 及 b 為第一直徑及第二直徑。在一些情況下，第一直徑為長直徑或兩個直徑中較大者。在一些情況下，第二直徑為短直徑或兩個直徑中較小者。

【0162】 在實施例中，癌症之治療可體現在腫瘤體積減小。在一些情況下，腫瘤體積減小 1% 至 100% 範圍內之百分比。在一些實例中，腫瘤體積減小約 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在一些實例中，腫瘤體積減小至少約 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

【0163】 在實施例中，可藉由計算抗腫瘤有效性來確定主題抗原結合單元與參考抗原結合單元相比之作用比較。在此類情況下，可如上所述量測腫瘤體積。可替代地，可確定或量測腫瘤尺寸之不同參數或腫瘤之另一適當特徵。當使用可量化之特徵(諸如腫瘤體積)時，可使用以下公式確定抗腫瘤有效性： T/C ，其中 T 為治療組之選定量測值(例如，腫瘤體積)，且 C 為對照組之選定量測值(例如，腫瘤體積)。抗腫瘤有效性可在任何所需時間段內確定，且可使用來自任何所需數量之樣品之平均值來確定。抗腫瘤有效性可用數字或百分比表示。在一些實例中，抗腫瘤有效性可為約 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在一些實例中，抗腫瘤有效性可為至多 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在一些實例中，抗腫瘤有效性可為至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

【0164】 本文揭示之組合物，例如抗原結合單元及醫藥組合物，可使用任何

醫學上適當之程序來投與，例如血管內(靜脈內、動脈內、毛細血管內)投與、注射至淋巴結中等。血管內注射可藉由靜脈內或動脈內注射。給予特定患者之組合物之有效量將視多種因素而定，其中若干因素因患者而異且可憑經驗確定。組合物之劑量將視確定之治療方案、投與途徑、治療劑之性質、腫瘤對治療劑之敏感性等而定。利用 LD₅₀ 動物資料及可用於本文揭示之抗原結合單元之其他資訊，臨床醫師可根據投與途徑確定個體之最大安全劑量。舉例而言，鑒於治療組合物投與至更大體液中，靜脈內投與之劑量可能大於局部投與之劑量。類似地，自活體內快速清除之組合物可以較高劑量或重複劑量投與，以維持治療濃度。利用普通技能，有能力之臨床醫師將能夠優化特定組合物之劑量。

【0165】 考慮組合療法之方法，其中已知調節其他路徑或相同途徑之其他組分，或甚至重疊之標靶酶組之藥劑與主題抗原結合單元或包含主題抗原結合單元之醫藥組合物組合使用。在一個實施例中，此類療法包括但不限於本揭示案之一或多種抗原結合單元與化學治療劑、治療性抗體及放射治療之組合，以提供協同或相加之治療作用。

【0166】 許多化學治療劑目前為所屬領域已知的且可與主題抗原結合單元組合使用。在一些實施例中，化學治療劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

【0167】 非限制性實例為化學治療劑、細胞毒性劑及非肽類小分子，諸如 Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼 (Imatinib Mesylate))、Velcade® (硼替佐米 (bortezomib))、Casodex (比卡魯胺 (bicalutamide))、Iressa® (吉非替尼 (gefitinib)) 及阿德力黴素以及許多化學治療劑。化學治療劑之非限制性實例包括烷化劑，諸如噻替哌 (thiotepa) 及環磷醯胺 (CYTOXANTM)；烷基磺酸酯，諸如白消安 (busulfan)、亞普消 (improsulfan) 及匹泊消 (pipsulfan)；氮丙啶類，諸如苯并多

巴(benzodopa)、卡波醜(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)及脲多巴(uredopa)等；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estrarnustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、鹽酸甲氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法崙(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯內酯(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲類，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲黴素(authramycin)、氮雜絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素 C (cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡柔比星(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycin)、放線菌素 D、道諾比星(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、馬賽洛黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、麥考酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、克拉黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)；葉酸類似物，諸如去甲喋呤(denopterin)、甲胺喋呤、喋羅呤(pteropterin)、三甲喋呤(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱

(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)及雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美匹硫坦(mepitiostane)、辜內酯；抗腎上腺藥，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如阿魏酸(frolic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；貝曲舒(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；德法胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地亞醯(diaziquone)；艾爾福亞胺(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多醣(lentinan)；洛尼達明(lonidamine)；丙脒脞(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫匹達莫(mopidamol)；硝克林(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；菲納梅特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；螺鍺；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；聚胺酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加胞嘧啶(gacytosine)；阿拉伯糖苷(gacytosine，「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替哌(thiotepa)；紫杉烷類，例如紫杉醇(paclitaxel) (TAXOLTM；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西紫杉醇(docetaxel) (TAXOTERETM；Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；視黃

酸；埃斯帕黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；以及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括以下作為合適化學治療細胞調理劑：抗激素劑，其用於調節或抑制激素對腫瘤之作用，例如抗雌激素藥，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、(Nolvadex™)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制 4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克沃昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那斯酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (Fareston)；及抗雄激素藥，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼；鉑；依托泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素 C；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(vinorelbine)；諾維本(navelbine)；諾凡酮(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11 (CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。在需要時，本揭示案之抗原結合單元或醫藥組合物可與常用處方抗癌藥物組合使用，該等藥物為諸如 Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿德木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素、阿雷丁(Alpharadin)、阿維西地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡巴脲、胺蔡非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗 CD22 免疫毒素、抗贅瘤藥、抗腫瘤發生草藥、阿帕齊醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、倍羅替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、溴他利星(Brostallicin)、苔蘚抑素(Bryostatin)、丁硫胺酸亞砒亞胺(Buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素

(Calyculin)、細胞週期非特異性抗贅瘤劑、二氯乙酸、圓皮海綿內酯(Discodermolide)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱、埃博黴素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、鐵銹醇(Ferruginol)、呋咯地辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE 化學療法方案、IT-101、亞美克松(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚哞啉(Indolocarbazole)、伊羅夫文(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、魯坎松(Lucanthon)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitazolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、沃塔紫杉醇(Ortaxel)、PAC-1、番木瓜樹(Pawpaw)、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑(Proteasome inhibitor)、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、魯比替康(Rubitecan)、SN-38、薩利醯胺 A (Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福 V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、他立喹達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉬、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦地門贊(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126 或唑喹達(Zosuquidar)。

【0168】 本揭示案進一步係關於使用本文提供之主題抗原結合單元或醫藥組合物與放射療法組合用於抑制異常細胞生長或治療哺乳動物之過度增生性疾病的方法。投與放射療法之技術係所屬領域已知的，且此等技術可用於本文所述之組合療法。

【0169】 放射療法可經由若干種方法中之一種或方法之組合投與，包括但不限於外射束療法、內部放射療法、植入放射、立體定向放射外科、全身放射療法、放射線療法及永久或臨時間質近距離放射療法。如本文所用，術語「近距

離放射療法」係指藉由在腫瘤或其他增生性組織疾病部位處或附近插入體內之空間限制之放射性物質遞送的放射療法。該術語旨在但不限於包括暴露於放射性同位素(例如, At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32 及 Lu 之放射性同位素)。用作本揭示案之細胞調理劑之合適放射源包括固體及液體。作為非限制性示例,放射源可為放射性核素,例如 I-125、I-131、Yb-169、Ir-192 作為固體源, I-125 作為固體源, 或其他發射光子、 β 粒子、 γ 輻射或其他治療性射線之放射性核素。放射性物質亦可為由任何放射性核素溶液製成之流體, 例如 I-125 或 I-131 之溶液, 或者放射性流體可使用含有小固體放射性核素(諸如 Au-198、Y-90)粒子之合適流體之漿液產生。此外, 放射性核素可包含在凝膠或放射性微球體中。

【0170】 本揭示案之抗原結合單元或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖酵解抑制劑或自噬抑制劑之物質組合使用。

【0171】 抗血管生成劑, 諸如 MMP-2 (基質金屬蛋白酶 2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬蛋白酶 9)抑制劑及 COX-11 (環氧合酶 11)抑制劑, 可與本揭示案之抗原結合單元及本文所述之醫藥組合物聯合使用。抗血管生成劑包括例如雷帕黴素(rapamycin)、替西羅莫司(temsirolimus) (CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。有用之 COX-II 抑制劑之實例包括 CELEBREXTM (阿來昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。有用之基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於 WO 96/33172 (1996 年 10 月 24 日公開)、WO 96/27583 (1996 年 3 月 7 日公開)、歐洲專利申請案第 97304971.1 號(1997 年 7 月 8 日申請)、歐洲專利申請案第 99308617.2 號(1999 年 10 月 29 日申請)、WO 98/07697 (1998 年 2 月 26 日公開)、WO 98/03516 (1998 年 1 月 29 日公開)、WO 98/34918 (1998 年 8 月 13 日

公開)、WO 98/34915 (1998 年 8 月 13 日公開)、WO 98/33768 (1998 年 8 月 6 日公開)、WO 98/30566 (1998 年 7 月 16 日公開)、歐洲專利公開案 606,046 (1994 年 7 月 13 日公開)、歐洲專利公開案 931,788 (1999 年 7 月 28 日公開)、WO 90/05719 (1990 年 5 月 31 日公開)、WO 99/52910 (1999 年 10 月 21 日公開)、WO 99/52889 (1999 年 10 月 21 日公開)、WO 99/29667 (1999 年 6 月 17 日公開)、PCT 國際申請案第 PCT/IB98/01113 號(1998 年 7 月 21 日申請)、歐洲專利申請案第 99302232.1 號(1999 年 3 月 25 日申請)、英國專利申請案第 9912961.1 號 (1999 年 6 月 3 日申請)、美國臨時申請案第 60/148,464 號(1999 年 8 月 12 日申請)、美國專利 5,863,949 (1999 年 1 月 26 日頒與)、美國專利 5,861,510 (1999 年 1 月 19 日頒與)及歐洲專利公開案 780,386 (1997 年 6 月 25 日公開),均以引用之方式整體併入本文中。較佳 MMP-2 及 MMP-9 抑制劑為幾乎無抑制 MMP-1 活性之彼等抑制劑。更較佳為相對於其他基質金屬蛋白酶(例如,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)選擇性抑制 MMP-2 及/或 AMP-9 之彼等抑制劑。可用於本揭示案之 MMP 抑制劑之一些具體實例為 AG-3340、RO 32-3555 及 RS 13-0830。

【0172】 自噬抑制劑包括但不限於氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛黴素 A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田酸(okadaic acid)、抑制 2A 型或 1 型蛋白磷酸酶之自噬抑制藻類毒素、cAMP 類似物以及提高 cAMP 水準之藥物,諸如腺苷、LY204002、N6-巰基嘌呤核苷及長春花鹼。此外,亦可使用抑制蛋白質表現之反義或 siRNA,包括但不限於 ATG5 (與自噬有關)。

【0173】 在一些實施例中,本文所述之抗原結合單元及醫藥組合物與液體或固體組織屏障(亦稱為潤滑劑)一起調配或投與。組織屏障之實例包括但不限於

多醣、多聚醣、賽菲膜(seprafilm)、英賽膜(intercede)及透明質酸。

【0174】 在一些實施例中，與主題抗原結合單元聯合投與之藥物包括藉由吸入有效遞送之任何合適藥物，例如鎮痛劑，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏藥，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染藥，例如頭孢菌素(cephalosporin)、青黴素(penicillin)、鏈黴素(streptomycin)、磺胺(sulphonamide)、四環素(tetracycline)或噴他脒(pentamidine)；抗組胺藥，例如美沙吡林(methapyrilene)；抗炎藥，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；鎮咳藥，例如諾斯卡平(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃鹼(ephedrine)、腎上腺素、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間丙腎上腺素(metaproterenol)、去氧腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺、吡布特羅(pirbuterol)、利普特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林(isoetharine)、妥洛布特羅(tulobuterol)、奧西普林(orciprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如阿米洛利(amiloride)；抗膽鹼藥，例如異丙托品(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium)；激素，例如可體松(cortisone)、氫化可體松(hydrocortisone)或潑尼松龍(prednisolone)；黃嘌呤，例如胺茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼、離胺酸茶鹼或茶鹼；以及治療性蛋白質及肽，例如胰島素或胰高血糖素。所屬領域之技術人員將清楚，在適當情況下，藥物以鹽形式(例如，鹼金屬鹽或胺鹽或酸加成鹽形式)或酯形式(例如，低碳烷基酯)或溶劑合物形式(例如，水合物)使用以優化藥物之活性及/或穩定性。

【0175】 其他可用於組合療法之示例性治療劑包括但不限於上述藥劑、放射

療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及孕激素及雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素合成及作用抑制劑、胰島素、口服降糖藥及內分泌胰臟藥理學，影響鈣化及骨轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、甲狀旁腺激素、維生素 D、降鈣素、維生素(諸如水溶性維生素)、複合維生素 B、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素 A、K 及 E、生長因子、細胞介素、趨化激素、毒蕈鹼受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；作用於神經肌肉接點及/或自主神經節之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥及腎上腺素激導性受體促效劑或拮抗劑；及 5-羥色胺(5-HT，血清素)受體促效劑及拮抗劑。

【0176】 治療劑亦可包括針對疼痛及炎症之藥劑，諸如組胺及組胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥色胺(血清素)、藉由膜磷脂選擇性水解產物之生物轉化產生的脂質物質、類花生酸、前列腺素、血栓烷、白三烯、阿司匹林 (aspirin)、非類固醇類抗炎藥、解熱鎮痛劑、抑制前列腺素及血栓烷合成之藥劑、誘導型環氧合酶之選擇性抑制劑、誘導型環氧合酶-2 之選擇性抑制劑、內分泌激素、旁分泌激素、生長抑素、胃泌素、介導參與體液及細胞免疫反應之相互作用的細胞介素、脂質衍生之內分泌素、類花生酸、 β -腎上腺素激導性促效劑、異丙托銨(ipratropium)、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻滯劑、阿片受體促效劑、鈣通道阻滯劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

【0177】 本文考慮之其他治療劑包括利尿劑、加壓素、影響腎臟保水之藥劑、腎素、血管緊張素、可用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑、用於治療高膽固醇血症之藥劑以及用於治療血脂異常之藥劑。

【0178】 考慮之其他治療劑包括用於控制胃酸度之藥物、用於治療消化性潰瘍之藥物、用於治療胃食管反流病之藥劑、促動力劑、止吐劑、用於腸躁症候

群之藥物、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰臟疾病之藥劑。用於治療原生動物感染之治療劑，用於治療瘧疾、阿米巴病(Amebiasis)、賈第鞭毛蟲病、毛滴蟲病、錐蟲病及/或利什曼病(Leishmaniasis)之藥物，及/或用於蠕蟲病化學療法之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺胺類藥物、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑喹諾酮及尿路感染藥物、青黴素、頭孢菌素及其他藥物、 β -內醯胺類抗生素、包含胺基糖苷之藥劑、蛋白質合成抑制劑、用於結核病化學療法之藥物、鳥分枝桿菌複合病(mycobacterium avium complex disease)及麻風病、抗真菌劑、抗病毒劑，包括非逆轉錄病毒劑及抗逆轉錄病毒劑。

【0179】 可與本揭示案之抗原結合單元組合之治療性抗體之實例包括但不限於抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab))、抗 CD20 抗體(利妥昔單抗(rituximab)、托西單抗(tositumomab))、免疫檢查點抑制劑(諸如抗 PD-1、抗 PD-L1 抗體及抗 CTLA-4 抗體，例如：納武單抗(Nivolumab)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)、阿替利珠單抗(atezolizumab/Atezolizumab)、阿維單抗(averumab/Avelumab)、度伐利尤單抗(durvalumab/Durvalumab)及伊匹單抗(ipilimumab))及其他抗體，諸如阿崙單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗及吉妥珠單抗(gemtuzumab)。在一些實施例中，如本文揭示之 CCR8 特異性抗原結合單元及抗 PD-1 之組合治療誘導顯著及/或協同之腫瘤生長抑制及存活益處，如實例 27 及 28 中所例示。

【0180】 此外，本文之方法考慮用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑。此外，作用於血液及造血器官之治療劑、造血劑、生長因子、礦物質及維生素、抗凝劑、溶栓劑及抗血小板藥物。

【0181】 為治療腎癌，可將本揭示案之抗原結合單元與索拉非尼及/或阿瓦斯汀(Avastin)組合。為治療子宮內膜病症，可將本揭示案之抗原結合單元與多柔

比星(doxorubicin)、泰素帝(taxotere) (紫杉醇)及/或順鉑(卡鉑)組合。為治療卵巢癌，可將本揭示案之抗原結合單元與順鉑(卡鉑)、泰素帝、多柔比星、拓撲替康(topotecan)及/或他莫昔芬組合。為治療乳癌，可將本揭示案之抗原結合單元與泰素帝(紫杉醇)、吉西他濱(卡培他濱)、他莫昔芬、來曲唑(letrozole)、特羅凱(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿瓦斯汀、赫賽汀(herceptin)、OSI-906 及/或 OSI-930 組合。為治療肺癌，可將本揭示案之抗原結合單元與泰素帝(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞(pemetrexed)、特羅凱、PD0325901 及/或阿瓦斯汀組合。

【0182】 可與本揭示案之抗原結合單元組合之其他治療劑見於 Goodman 及 Gilman 之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」 Hardman, Limbird 及 Gilman 編輯第 7 版或 the Physician's Desk Reference，兩者均以引用之方式整體併入本文中。

【0183】 視所治療之疾患而定，本文所述之抗原結合單元可與本文揭示之藥劑或其他合適之藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，本揭示案之一或多種抗原結合單元將與如上所述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法時，本文所述之抗原結合單元與第二藥劑同時或分開投與。此組合投藥可包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以分開之劑型同時投與及分開投與。亦即，本文所述之抗原結合單元及上述任何藥劑可一起調配在相同劑型中且同時投與。可替代地，可同時投與本揭示案之抗原結合單元及任何上述藥劑，其中兩種藥劑存在於分開調配物中。在另一個替代方案中，抗原結合單元可與上述任一或多種藥劑相繼投與，反之亦然。在分開投與方案之一些實施例中，本揭示案之抗原結合單元及上述任一種藥劑間隔幾分鐘、或間隔幾小時、或間隔幾天投與。

【0184】 下文實例部分提供抗原結合單元、多核苷酸、載體及宿主細胞之開發及使用的進一步說明。此等實例作為所屬領域普通技術人員之指南提供，且

不意味以任何方式進行限制。

實例

【0185】 以下實例係出於說明各種實施例之目的給出，而不意欲為限制性的。

實例 1

人類 CCR8 或食蟹獼猴 CCR8 之瞬時轉染

【0186】 在 Genomeditech 公司產生過度表現人類 CCR8、食蟹獼猴 CCR8 或鼠類 CCR8 之穩定細胞株 HEK293 及 CHO-K1 且用於免疫接種及抗體篩選之目的。自 ATCC 獲得表現 CCR8 之淋巴瘤細胞株 HuT78 (TIB-161)。

【0187】 轉染前二十四小時，將細胞培養至約 $5-8 \times 10^6$ 個細胞/毫升之密度，存活率至少為 95%。在轉染當天，將細胞於 ExpiCHO-S 表現培養基(50 mL)中以 2×10^6 個細胞/毫升之密度塗鋪在搖瓶中。將 40 μ L 質體 DNA 及 160 μ L EXPIFECTAMINE CHO 試劑在室溫下培育，且將溶液緩慢轉移至搖瓶中，同時在添加過程中輕輕搖動燒瓶。將細胞在 CO₂ 培育箱中於 37°C 在定軌震盪器上培育。

【0188】 特異性結合人類 CCR8 之 433H 單株抗體(BD Biosciences, #644092) 及 inWO2020138489 中描述之 10A11-1 用作參考抗體。

實例 2

人類、食蟹獼猴及鼠類 CCR8 序列之比對

【0189】 自 Uniprot 檢索且比對人類 CCR8、食蟹獼猴及鼠類 CCR8 序列(圖 1)。雖然人類與食蟹獼猴 CCR8 之成對比對得到 94.37% 之序列一致性，但鑒於小鼠與人類 CCR8 之間的一致性(一致性百分比 = 70.99%)以及小鼠與食蟹獼猴 CCR8 之間的一致性(一致性百分比 = 71.55%)，在 N 端細胞外域(ECD)區域及 C 端區域中觀測到實質性差異。食蟹獼猴 CCR8 ECD 與人類 CCR8 ECD 之間的序列同源性為 68%，而鼠類 CCR8 ECD 與人類 CCR8 ECD 之間的序列同源性為

52%。然而，酸性及酪胺酸硫酸化 ECD 顯示帶負電荷之簇，成功用於產生交叉反應之抗體。

實例 3

免疫接種及融合瘤

【0190】 使用基因槍法對 Balb/c 及 SJL 小鼠進行免疫接種以產生抗體。藉由將人類 CCR8 質體與包括小鼠 GM-CSF 及小鼠 GM-FLT3L 之其他免疫輔助質體混合來製備用於基因免疫接種之基因槍筒(表 4-6)。為誘導抗體對人類及食蟹獼猴 CCR8 具有交叉反應，用人類 CCR8 質體對小鼠免疫接種 5 次，且接著用食蟹獼猴 CCR8 質體對小鼠免疫接種。每次免疫接種後 7 天，藉由 FACS 使用人類 CCR8 過度表現細胞株偵測經免疫接種之小鼠的血清效價。選擇具有最佳效價之小鼠在融合瘤融合前 3 天用 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞株進行最終加強。

表 4. 進行槍筒方案之質體的比率

試劑名稱	質體#1	質體#2	質體#3	比率
人類-CCR8 筒	小鼠 GM-CSF	小鼠 GM-FLT3L	人類-CCR8	1:1:2
食蟹獼猴-CCR8 筒	小鼠 GM-CSF	小鼠 GM-FLT3L	食蟹獼猴-CCR8	1:1:2

表 5. 用人類 CCR8 質體方案對小鼠進行免疫接種

動物組	品系	免疫接種日期	免疫原	劑量(微克/動物)	佐劑
G1(7896-7990)	Balb/c	第 0 天、第 14 天、第 28 天、第 42 天、第 56 天	質體人類-CCR8	4、4、4、4、4	GM-CSF 及 FLT3L
G2(7901-7905)	SJL	第 0 天、第 14 天、第 28 天、第 42 天、第 56 天	質體人類-CCR8	4、4、4、4、4	GM-CSF 及 FLT3L
G3(7906-7910)	Balb/c	第 0 天、第 14 天、第 28 天、第 42 天、第 56 天	質體人類-CCR8	4、4、4、4、4	GM-CSF 及 FLT3L

G4(7911-7915)	SJ L	第 0 天、第 14 天、第 28 天、第 42 天、第 56 天	質體人類-CCR8	4、4、4、4、4	GM-CSF 及 FLT3L
---------------	---------	-----------------------------------	-----------	-----------	----------------

表 6. 用食蟹獼猴 CCR8 質體方案對小鼠進行免疫接種

動物組	品系	免疫接種日	免疫原	劑量(微克/動物)	佐劑
G1(7896-7990)	Balb/c	第 70 天、第 84 天	質體食蟹獼猴-CCR8	4、4	GM-CSF 及 FLT3L
G3(7906-7910)	Balb/c	第 70 天、第 84 天	質體食蟹獼猴-CCR8	4、4	GM-CSF 及 FLT3L

融合瘤融合及次選殖

【0191】 使用 Cyto Pulse 大室細胞融合電穿孔儀(BTX, ECM2001), 將自高效價 Balb/c 小鼠分離之小鼠脾細胞與骨髓瘤融合搭配物用基於電場之電融合進行融合。將來自經免疫接種之小鼠之脾淋巴球的單細胞懸浮液與一半數目之 sp2/0-Ag14 (ATCC CRL1581)非分泌性小鼠骨髓瘤細胞融合。將所得到之細胞於 200 ul 選擇性 DMEM 培養基中以 2.0×10^4 個細胞/孔塗鋪於平底 96 孔細胞培養盤中, 該培養基含有高葡萄糖(GIBICO, 目錄號: 11995-065)及 20% FBS (GIBICO, 目錄號: 10091-148)且補充有 50X HAT (GIBICO, 目錄號: 21060-017)。在 CO₂ 培育箱中培養 7 天後, 將 96 孔細胞培養盤中含有 HAT 之培養基更換為含有 HT 補充劑(100X)、液體[GIBICO, 貨號: 11067030]及 10% FBS 之培養基。

【0192】 10 天後, 藉由 FACS 進行初步篩選。在此篩選中, 將 50 μ l 上清液自融合盤轉移至 96 孔圓底盤(Corning Incorporated, 3799)中, 且與食蟹獼猴 CCR8 過度表現細胞株混合。在 4°C 下培育 1 小時後, 藉由將盤離心用 FACS 緩衝液(含 1.5% FBS 之 PBS)洗滌細胞兩次。接著添加二級抗體(山羊抗小鼠 IgG 標記之 AF647), 且在 4°C 下培育細胞 30 分鐘。在兩個額外之洗滌步驟後, 將細胞製成細胞懸浮液且在 BD FACS Celesta 閱讀器上讀取。

【0193】 來自陽性孔的在 FACS 篩選中與 CCR8 過度表現細胞具有強結合信號的融合瘤細胞轉移至 24 孔盤中。培養 3-5 天後，藉由 FACS 及其他功能分析法對來自個別孔之細胞上清液進行表徵。

【0194】 已鑑定為陽性抗體之親本融合瘤細胞株藉由有限稀釋進行次選殖。培養 7 天後，藉由 FACS 篩選出陽性且單株之細胞株。單株抗體自有前景之殖株中產生，用於進一步表徵。在藉由不同分析法進行排序及驗證後，選擇若干個融合瘤細胞進行定序及進一步分析。

實例 4

藉由 FACS 結合及 AF647-CCL1 結合阻斷分析法篩選融合瘤殖株

【0195】 融合瘤上清液對 CHO-K1-人類 CCR8 及 ExpiCHO-S 食蟹獼猴 CCR8 細胞之結合。總共接種 660 個 96 孔盤，且藉由來自來源於經免疫接種之動物之融合瘤的 FACS 結合進行篩選。根據幾何平均螢光強度(MFI)倍數(MFI 倍數=CCR8 陽性細胞 MFI/CCR8 陰性細胞 MFI)>5，共鑑定出 338 個殖株為陽性。

【0196】 為獲得對人類及食蟹獼猴 CCR8 具有交叉反應性之抗體，藉由 FACS 篩選來自用人類及食蟹獼猴 CCR8 DNA 免疫接種之小鼠之融合瘤。簡言之，將經人類 CCR8 或食蟹獼猴 CCR8 轉染之 50 μ L ExpiCHO-S 細胞(細胞密度： 2×10^6 個細胞/毫升，活力>90%)與等體積之融合瘤上清液在 96 孔盤(Corning)中於 4°C 下培育 1 小時。用 FACS 緩衝液(含 2% FBS 之 DPBS)洗滌後，用二級抗體(Alexa Flour® 647 結合之兔抗小鼠 IgG，Jackson ImmunoResearch)對細胞/抗體混合物進行染色。最後，將混合物洗滌且用 FACS 緩衝液重新懸浮，且在 BD FACS Celesta 上進行 FACS 分析。使用 FlowJo 軟體分析原始資料。13 個來自經免疫接種之小鼠之融合瘤顯示與 CHO-K1-人類 CCR8 及 CHO-K1-食蟹獼猴 CCR8 細胞之強結合(表 7)。

融合瘤上清液在 CHO-K1-人類 CCR8 細胞上之阻斷活性。

【0197】 將 CHO-K1-人類 CCR8 細胞與融合瘤上清液及 4 nM AF647 標記之人類 CCL1 在 4°C 下培育 60 分鐘。將細胞用 FACS 緩衝液(含 2% FBS 之 PBS 緩衝液)洗滌 3 次，且接著用 BD FACS Celesta 設備偵測 AF647 信號。使用 Flowjo V10 軟體分析資料。結合抑制率針對抗體濃度作圖。13 個來自經免疫接種之小鼠之融合瘤對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞顯示出顯著阻斷活性(表 7)。

表 7. 融合瘤植株上清液結合 CHO-K1-人類 CCR8、ExpiCHO-S 食蟹獼猴 CCR8 細胞且阻斷 HEK293-人類 CCR8 細胞上之 hCCL1 結合

融合	次選殖	結合比率(GFP+ MFI)/(GFP- MFI)		抑制率(%)
		CHO-K1-人類-CCR8	CHO-K1-食蟹獼猴-CCR8	HEK293-人類-CCR8
參考	433H	158	7.90	100
F1210	149F2C10	170	98.2	99.2
F1210	153D3G2	215	127	99.1
F1210	160D1E3	168	92.2	99.1
F1210	164G10D6	198	102	99.4
F0402	499B1A5	34.4	35.1	95.1
F1217	191E12H8	345	91.4	84.8
F1217	204A2G12	145	133	94.7
F1217	206F1B2	341	105	79.3
F1217	234G4C12	413	101	88.9
F1217	258H7F3	103	72.3	97.9
F1217	262C2G7	404	99.8	92.4
F1217	273H2G6	120	112	90.2
F1224	348E2D11	169	74.2	100

實例 5

經純化之鼠類抗體之結合及阻斷活性

【0198】 在人類 CCR8 及食蟹獼猴 CCR8 過度表現之細胞上測定經純化之抗體之結合親和力。簡而言之，分析中使用與 CHO-K1 細胞混合之經 CFSE (Life technology，目錄號：C34554)標記之 CHO-K1-人類 CCR8 細胞，與 HEK293 細胞混合之經 CFSE 標記之 HEK293-人類 CCR8 細胞，或與 HEK293 細胞混合之經 CFSE 標記之 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞。混合比率為 1:1。將每孔總共

5×10⁴個混合細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1% FBS 之 DPBS)洗滌一次。將細胞與連續稀釋之經純化之融合瘤抗體在 4°C 下培育 1 小時。抗體在 FACS 緩衝液中以 200 nM 至 0.003 nM 之 3 倍連續稀釋製備。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞三次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:600 稀釋之二級抗體(Alexa Flu647 結合之兔抗小鼠 IgG，Jackson ImmunoResearch，#315606046)對細胞進行染色，且在 4°C 下培育 0.5 小時。洗滌 3 次後，用 BD FACS Celesta 偵測染色細胞之 Alexa Fluor 647 信號，且測定 MFI。使用 FlowJo 軟體進行分析。資料繪製為抗體濃度之對數對平均螢光信號之關係曲線。EC₅₀ 值係在 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software)中使用對數(促效劑)與反應-變數斜率(4 個參數)曲線擬合計算的。包括 149F2C10、153D4G2、160D1E3、164G10D6、204A2G12、206F1B2、258H7F3、262C2G7、234G9C12、191E12H8、273H2G6 及 348E2D11 之十二種經純化之鼠類抗體顯示與 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-人類 CCR8 細胞之劑量依賴性結合。此等抗體亦與食蟹獼猴 CCR8 發生交叉反應，且顯示對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞之劑量依賴性結合。所有抗體均不與 CHO-K1 及 HEK293 細胞結合。除 262C2G7 及 234G9C12 外，所選抗體對人類 CCR8 之 EC₅₀ 小於 5nM。除 348E2D11 外，所選抗體對食蟹獼猴 CCR8 之 EC₅₀ 小於 1 nM (表 8)。

表 8. 經純化之鼠類抗體對 CHO-K1-人類 CCR8、HEK293-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞之結合親合力。

融合	次選殖	對 CHO-K1-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合	
		EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
參考	433H	0.124	4919	0.0878	3887	NA*	2008
同型	小鼠 IgG2a	NA*	21	NA*	349	NA*	396
F1210	149F2C10	0.878	50704	0.346	11997	0.479	8830
F1210	153D4G2	0.640	51361	0.240	11615	0.699	10660

F1210	160D1E3	0.456	51489	0.278	11926	0.422	8937
F1210	164G10D	0.652	54906	0.277	11864	0.320	8288
F1217	204A2G12	0.334	10228	0.142	3620	0.163	3200
F1217	206F1B2	3.91	20890	3.33	8136	0.335	5342
F1217	258H7F3	0.364	3666	0.0600	1036	0.115	675
F1217	262C2G7	126	86445	0.139	7207	0.216	2943
F1217	234G9C12	18.5	73893	1.42	9845	0.212	4136
F1217	191E12H	2.25	24004	1.50	10693	0.397	5187
F1217	273H2G6	0.137	8486	0.149	4681	0.154	3501
F1224	348E2D11	0.397	51451	0.111	11012	NA*	7575

*不可用

【0199】 生成阻斷曲線以對融合瘤抗體之 CCL1 阻斷活性進行排序。簡而言之，將每孔總共 5×10^4 個 CHO-K1-人類 CCR8 細胞或 HEK293-人類 CCR8 細胞接種於 96 孔盤中。將細胞與連續稀釋之經純化之融合瘤抗體及 4 nM AF647 標記之人類 CCL1 (Almac, #CAF-07) 在 4°C 下培育 1 小時。抗體在 FACS 緩衝液中以 200 nM 至 0.01 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋製備。接著，培育後用 FACS 緩衝液洗滌細胞三次。用 BD FACS Celesta 偵測染色細胞之 Alexa Fluor 647 信號，且測定 MFI。使用 FlowJo 軟體進行分析。資料繪製為抗體濃度之對數對平均螢光信號之關係曲線。IC₅₀ 值係在 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) 中使用對數(促效劑)與反應-變數斜率(4 個參數)曲線擬合計算的。

【0200】 如表 9 所示，包括 149F2C10、153D4G2、160D1E3、164G10D6、204A2G12、206F1B2、258H7F3、262C2G7、234G9C12、191E12H8、273H2G6 及 348E2D11 之 12 種經純化之鼠類抗體可阻斷 CCL 結合。

表 9. 經純化之鼠類抗體阻斷 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-人類 CCR8 細胞上之人類 CCL1 結合之活性。

融合	次選殖	阻斷 CHO-K1-人類 CCR8 上之 CCL1 結合		阻斷 HEK293-人類 CCR8 上之 CCL1 結合	
		IC ₅₀ (nM)	最大抑制 (%)	IC ₅₀ (nM)	最大抑制 (%)
參考	433H	0.171	98.7	0.335	98.8
同型	小鼠 IgG2a	NA	NA	NA	NA

F1210	149F2C10	0.917	98.0	0.733	96.4
F1210	153D4G2	0.661	98.2	0.836	96.2
F1210	160D1E3	0.728	98.0	0.891	100
F1210	164G10D6	0.602	97.9	0.599	96.6
F1217	204A2G12	2.73	95.0	1.64	87.6
F1217	206F1B2	16.5	84.8	NA	77.2
F1217	258H7F3	0.810	97.5	0.660	96.8
F1217	262C2G7	1.57	95.6	0.632	86.1
F1217	234G9C12	1.34	96.8	0.812	94.0
F1217	191E12H8	13.3	89.7	0.934	85.6
F1217	273H2G6	2.48	91.3	0.782	85.8
F1224	348E2D11	0.231	95.0	0.368	100

實例 6

經純化之抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集

【0201】 為響應刺激，CCR8-GPCR 之配位體(諸如 CCL1)之結合可活化非 G 蛋白依賴性信號傳導，諸如 β -抑制蛋白募集。此可導致趨化激素受體之內化。 β -抑制蛋白分析套組購自 Discover X。簡而言之，CCR8 與小型酶供體片段 ProLink (PK)同框融合，且在穩定表現 β -抑制蛋白與 β -半乳糖苷酶(稱為酶受體或 EA)之較大 N 末端缺失突變體之融合蛋白的細胞中共表現。CCR8 之活化刺激 β -抑制蛋白與 PK 標記之 CCR8 結合，且迫使兩種酶片段互補，從而形成活性 β -半乳糖苷酶。此相互作用引起酶活性增加，可使用化學發光 Path Hunter 偵測試劑進行量測。簡而言之，細胞用 CCL1 刺激以活化 β -抑制蛋白募集，其中 CCL1 (CN-07, Almac)在 EC_{80} (4 nM)下，且添加本發明之抗體或參考抗體 433H 以評估其阻斷活化之 β -抑制蛋白募集之能力。參考抗體 433H 阻斷 β -抑制蛋白募集，而經純化之抗體 149F2C10、153D4G2、160D1E3、164G10C6、204A2G12 及 206F1B2 顯示對 β -抑制蛋白募集之部分抑制(表 10)。

表 10. 經純化之抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集的活性

次選殖	CHO-K1-人類 CCR8 β -抑制蛋白	
	IC ₅₀ (nM)	最大抑制(%)
433H	1.06	89.9
小鼠 IgG2a	NA	3.80
149F2C10	0.61	32.0

153D4G2	6.57	33.8
160D1E3	1.04	41.3
164G10D6	0.460	42.0
204A2G12	1.70	30.9
206A2G12	1.55	16.5

實例 7

PTM 位點移除之抗體的結合及阻斷活性

【0202】 針對轉譯後修飾(PTM)分析由融合瘤技術產生之抗體的序列，PTM 可能在治療性蛋白質之開發過程中引起問題，諸如增加異質性、降低生物活性、降低穩定性、免疫原性、片段化及聚集。PTM 之潛在影響視其位置而定，且在一些情況下亦視溶劑暴露情況而定。針對天冬醯胺脫胺、天冬胺酸異構化、游離半胱胺酸硫醇基團、N-糖基化、氧化及潛在水解位點之片段化分析所有序列之 CDR。

【0203】 對於 149F2C10，輕鏈 CDR1 區中存在 Asn²⁸-Gly²⁹ (NG)脫醯胺位點，此可能導致穩定性問題。為降低脫醯胺之風險，設計新變異體來移除 NG 位點。NG 位點移除突變異體之結合活性與作為對照物之親本殖株一起在細胞上進行測試。

【0204】 在人類 CCR8 及食蟹獼猴 CCR8 過度表現細胞上確定移除 NG 位點之抗體的結合親和力。簡而言之，將 CFSE 標記之 HEK293-人類 CCR8 細胞或 CFSE 標記之 HEK293-獼猴 CCR8 細胞與 HEK293 細胞混合。混合比率為 1:1。將每孔總共 5×10^4 個混合細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1% FBS 之 DPBS)洗滌一次。將細胞與連續稀釋之經純化之融合瘤抗體在 4°C 下培育 1 小時。抗體在 FACS 緩衝液中以 100 nM 至 0.0017 nM 或 25.3165 nM 至 0.0004 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋液製備。433H 設為陽性對照物。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞三次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:600 稀釋之二級抗體 (Alexa Flu647 結合之兔抗小鼠 IgG，Jackson ImmunoResearch，

#315606046)對細胞進行染色，在 4°C下培育 0.5 小時。用 BD FACS Celesta 偵測染色細胞之 Alexa Fluor 647 信號，且測定 MFI。使用 FlowJo 軟體進行分析。資料繪製為抗體濃度之對數對平均螢光信號之關係曲線。EC₅₀值係在 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software)中使用對數(促效劑)與反應-變數斜率(4 個參數)曲線擬合計算的。

【0205】 生成阻斷曲線以對 PTM 位點移除之抗體之阻斷活性進行排序。簡而言之，將每孔總共 5×10⁴個 CHO-K1-人類 CCR8 細胞接種於 96 孔盤中。將細胞與連續稀釋之經純化之融合瘤抗體及 4 nM AF647 標記之人類 CCL1 (Almac, #CAF-07)在 4°C下培育 1 小時。抗體在 FACS 緩衝液中以 100 nM 至 0.0051 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋液製備。接著，培育後用 FACS 緩衝液洗滌細胞三次。用 BD FACS Celesta 偵測染色細胞之 Alexa Fluor 647 信號，且測定 MFI。使用 FlowJo 軟體進行分析。資料繪製為抗體濃度之對數對平均螢光信號之關係曲線。IC₅₀值係在 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software)中使用對數(促效劑)與反應-變數斜率(4 個參數)曲線擬合計算的。

【0206】 如圖 2 及表 11 所示，在移除 PTM 位點之抗體中 149F2C10_G29A 對 HEK293-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合活性最佳，且 EC₅₀ 分別為 0.129 nM 及 0.173 nM。無一種抗體顯示出對 HEK293 細胞之非特異性結合。如圖 3 及表 11 所示，在移除 PTM 位點之抗體中 149F2C10_G29A 對 CHO-K1-人類 CCR8 之阻斷活性最佳，且 IC₅₀ 為 0.725 nM。

表 11. 移除 PTM 位點之抗體對 HEK293-人類 CCR8、HEK293-食蟹獼猴 CCR8 及 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之結合及阻斷活性。

抗體	對 HEK293-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合		在 CHO-K1-人類 CCR8 上之阻斷	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	IC ₅₀ (nM)	最大抑制(%)
433H	0.117	2022	9.08	802	0.243	96.0

小鼠 IgG2a	NA ¹	11.0	NA ¹	47.0	NA ¹	12.3
149F2C10-CHO	0.142	1743	0.131	3309	0.934	80.1
149F2C10	0.173	1933	0.145	3439	0.970	79.4
149F2C10_N28Q	0.161	1638	0.209	2450	3.07	55.7
149F2C10_N28I	0.244	1648	0.314	1893	2.25	65.3
149F2C10_N28S	0.210	1423	0.333	2022	15.0	44.9
149F2C10_G29A	0.129	2035	0.173	4725	0.725	77.5
149F2C10_G29I	0.146	2062	0.190	4645	1.09	70.7
149F2C10_G29V	0.194	1903	0.211	4675	1.04	72.0

¹不可用

實例 8

抗 CCR8 抗體之人類化

【0207】 藉由將小鼠抗體之 CDR 殘基移植至人類生殖系構架上，對所選候選抗體 149F2C10_G29A (縮寫為「149」)及 348E2D11 (縮寫為「348」)進行人類化。首先，將所選候選抗體之 VH 及 VL 區序列與人類生殖系序列進行比較，且根據同源性、典型結構及物理特性選擇最適合之生殖系受體。隨後，使用同源建模生成候選抗體之結構模型。候選抗體之重鏈及輕鏈中之 CDR 區固定，且小鼠構架經所選人類生殖系構架替換。對可能影響 CDR 構形或 VH/VL 界面之小鼠與人類構架之間的不同殘基進行回復突變。合成編碼所設計之人類化變異體之 DNA 片段，且將其次選殖至 IgG 表現載體中。藉由定序確認 DNA 序列。將人類化重鏈及輕鏈之不同組合共轉染至 CHO-K1 細胞中進行表現。最後，自 149F2C10_G29A 衍生出包括 Hu149-1、Hu149-2、Hu149-3、Hu149-4、Hu149-5、Hu149-6、Hu149-7、Hu149-8 及 Hu149-9 之 9 種人類化變異體。自 348E2D11 衍生出包括 Hu348-1、Hu348-2、Hu348-3、Hu348-4、Hu348-5、Hu348-6、Hu348-7、Hu348-8 及 Hu348-9 之九種人類化變異體。使用表現標靶抗原之細胞藉由 FACS 比較人類化抗體與親本抗體之抗原結合親和力。

實例 9

人類化 149 之結合及阻斷活性

【0208】 將每孔總共 5×10^4 個細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1.5% FBS 之 DPBS)洗滌一次。抗體在 FACS 緩衝液中以 100 nM 至 0.0017 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋液製備。將細胞與 50 μ L 稀釋之抗體在 4°C 下培育 1 小時。對照組包含與人類 IgG1、433H 或小鼠 IgG2a 一起培育之細胞。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞 3 次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:600 稀釋之 Alexa Flu647 標記之抗人類 IgG 二級抗體(Jackson ImmunoResearch, #109606170) 或 Alexa Flu647 標記之抗小鼠 IgG 二級抗體 (Jackson ImmunoResearch, #115605072)對細胞進行染色，在 4°C 下 0.5 小時。洗滌 3 次後，進行流式細胞分析技術以量測結合。

【0209】 使用 HEK293-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞測試人類化 149 抗體之結合親和力。使用 CHO-K1-人類 CCR8 細胞測試人類化 149 抗體之阻斷活性。如表 12-13 所示，在兩個單獨實驗設置中在人類化抗體中 Hu149-4 及 Hu149-9 顯示出對 HEK293-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞之最佳結合活性。如表 12-13 所示，在人類化抗體中 Hu149-4 及 Hu149-9 顯示出對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之最強阻斷活性， IC_{50} 分別為 0.137 nM 及 0.119 nM。

表 12. 人類化 149 抗體對 HEK293-人類 CCR8、HEK293-食蟹獼猴 CCR8 及 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之結合及阻斷活性。

抗體	對 HEK293-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合		阻斷 CHO-K1-人類 CCR8 上之 CCL1 結合	
	EC_{50} (nM)	最大 MFI	EC_{50} (nM)	最大 MFI	IC_{50} (nM)	最大抑制 (%)
433H	0.119	2807	NA ¹	1236	0.198	99.6
CM149	0.142	7099	0.235	18147	0.681	97.8
Hu149-1	0.534	7611	0.578	20912	0.936	99.2
Hu149-2	3.48	1118	146	1546	12.5	39.5

Hu149-3	0.193	7002	0.205	19914	0.478	99.2
Hu149-4	0.0518	7471	0.081	26490	0.137	99.5
Hu149-5	15.0	2466	NA ¹	414	49.6	57.3
Hu149-6	NA ¹	138	NA ¹	443	2.37	1.00
Hu149-7	6.42	3112	NA ¹	488	37.8	59.0
Hu149-8	0.240	3829	NA ¹	2419	1.24	86.5
人類 IgG1	NA ¹	180	NA ¹	331	NA ¹	-13.0
小鼠 IgG2a	NA ¹	18	NA ¹	40	NA ¹	-13.9

¹不可用

表 13. Hu149-9 抗體對 HEK293-人類 CCR8、HEK293-食蟹獼猴 CCR8 及 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之結合及阻斷活性。

抗體	對 HEK293-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合		在 CHO-K1-人類 CCR8 上之阻斷	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	IC ₅₀ (nM)	最大抑制 (%)
433H	0.215	5944	NA ¹	2340	0.193	99.1
CM149	0.180	7113	0.263	22340	0.708	97.1
Hu149-9	0.072	7532	0.120	30994	0.119	99.1
人類 IgG1	NA ¹	222	NA ¹	120	NA ¹	27.4
小鼠 IgG2a	NA ¹	261	NA ¹	158	NA ¹	28.7

¹不可用

實例 10

人類化 348 之結合及阻斷活性

【0210】 使用 HEK293-人類 CCR8 及 ExpiCHO-S-食蟹獼猴 CCR8 細胞測試人類化 348 抗體之結合親和力。使用 CHO-K1-人類 CCR8 細胞測試人類化 348 抗體之阻斷活性。如表 14 所示，Hu348-1、Hu348-2、Hu348-3、Hu348-4、Hu348-8、Hu348-9、親本抗體 CM348 及 433H 顯示出對 HEK293-人類 CCR8 之結合親和力相當，且 EC₅₀ 分別為 0.122 nM、0.119 nM、0.108 nM、0.109 nM、0.144 nM、0.182 nM、0.197 nM 及 0.091 nM。有趣地，與 EC₅₀ 值為 0.087 nM 之親本抗體 CM348 相比，Hu348-4 顯示出顯著改善之對 ExpiCHO-S 食蟹獼猴 CCR8 細胞之最佳結合(表 14)。Hu348-4 及親本抗體 CM348 顯示出相似 CCL1 結合阻斷活性，IC₅₀ 分別為 0.173 nM 及 0.151 nM(表 14)。

表 14. 人類化 348 抗體對 HEK293-人類 CCR8、ExpiCHO-S-食蟹獼猴

CCR8 及 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之結合及阻斷活性。

抗體	對 HEK293-人類 CCR8 之結合		對 ExpiCHO-S 食蟹獼猴 CCR8 之結合		在 CHO-K1-人類 CCR8 上之阻斷	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	IC ₅₀ (nM)	最大抑制(%)
433H	0.197	2779	NA ¹	27	0.143	99.8
CM348	0.091	5053	65.3	238	0.170	96.4
Hu348-1	0.122	5110	NA ¹	336	0.230	94.1
Hu348-2	0.119	4742	NA ¹	296	0.216	92.4
Hu348-3	0.108	4092	NA ¹	350	0.362	83.1
Hu348-4	0.109	5123	0.087	534	0.151	94.6
Hu348-5	NA ¹	163	NA ¹	6	NA ¹	1.39
Hu348-6	0.978	1980	31.1	82	1.84	78.3
Hu348-7	NA ¹	756	NA ¹	174	NA ¹	25.6
Hu348-8	0.144	4732	NA ¹	267	0.358	88.4
Hu348-9	0.182	4496	NA ¹	148	0.333	88.2
人類 IgG1	NA ¹	167	NA ¹	13	NA ¹	-4.1
小鼠 IgG2a	NA ¹	49	NA ¹	5	NA ¹	2.1

¹不可用

實例 11

選擇之人類化抗體不與人類 CCR1 或 CCR4 結合

【0211】 CCR1 為 C-C 型趨化激素之受體。其與 MIP-1- α 、MIP-1- δ 、RANTES 及 MCP-3 結合，且以較低效率與 MIP-1- β 或 MCP-1 結合，且隨後藉由增加細胞內鈣離子水準轉導信號。CCR1 負責幹細胞增殖。

【0212】 CCR4 為 C-C 型趨化激素 CCL17/TARC、CCL22/MDC 及 CKLF 同

型 1/CKLF1 之高親和力受體。此受體之活性由活化磷脂醯肌醇-鈣第二信使系統之 G(i)蛋白介導。其可充當循環記憶淋巴球上之化學引誘歸巢受體，且充當一些初級 HIV-2 分離株之輔助受體。在 CNS 中，CCR4 可介導海馬神經元之存活。

【0213】 自 Uniprot 中檢索到人類 CCR8、CCR1 及 CCR4 序列。比對序列以計算序列一致性。雖然 CCR1 及 CCR8 之逐對比對得到 39.33%之序列一致性，但 CCR4 及 CCR8 之間的百分比相似(一致性百分比 = 43.13%)。CCR1 ECD 與 CCR8 ECD 之間的序列同源性為 22.9%，而 CCR4 ECD 與 CCR8 ECD 之間的序列同源性為 31.4%。

【0214】 用人類 CCR1 或人類 CCR4 瞬時轉染 ExpiCHO-S 細胞。將每孔總共 5×10^4 個細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1.5% FBS 之 DPBS)洗滌一次。抗體在 FACS 緩衝液中以 200 nM 至 0.00338 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋液製備。將細胞與 50 μ L 稀釋之抗體在 4°C 下培育 1 小時。對照組包含與人類 IgG1、433H 或小鼠 IgG2a 一起培育之細胞。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞 3 次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:600 稀釋之 Alexa Flu647 標記之抗人類 IgG 二級抗體(Jackson ImmunoResearch, #109606170)或 Alexa Flu647 標記之抗小鼠 IgG 二級抗體(Jackson ImmunoResearch, #115605072)對細胞進行染色，在 4°C 下 0.5 小時。進行流式細胞分析技術以量測結合。如圖 4 及表 15 所示，抗 CCR1 抗體(5F10B29)顯示出與 ExpiCHO-CCR1 細胞之劑量依賴性結合，且 EC_{50} 為 24.7 nM，而所有選擇之人類化抗體幾乎未顯示出與 ExpiCHO-CCR1 細胞結合或顯示結合極少；抗 CCR4 抗體(1G1)顯示出與 ExpiCHO-CCR4 細胞之劑量依賴性結合，且 EC_{50} 為 11.7 nM，而所有選擇之人類化抗體未顯示出與 Expi CHO-CCR4 細胞結合或顯示結合極少。

表 15. 選擇之人類化抗體對 ExpiCHO-S-人類 CCR1 及 ExpiCHO-S-人類 CCR4 細胞之結合親合力。

抗體	ExpiCHO-S CCR1		ExpiCHO-S CCR4	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
5F10B29	24.7	18178	ND ²	ND ²
1G1	ND ²	ND ²	11.7	1164
433H	NA ¹	133	NA ¹	6.10
Hu149-4	NA ¹	536	NA ¹	44.0
Hu149-9	NA ¹	226	NA ¹	32.8
Hu348-4	NA ¹	22.8	NA ¹	8.90
Hu IgG1	NA ¹	20.3	NA ¹	7.00
小鼠 IgG2a	NA ¹	267	NA ¹	6.60

¹不可用，²未進行

實例 12

選擇之人類化抗體之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)功能

【0215】 在 CHO-K1 人類 CCR8 細胞上測試人類化抗體之基於人類 PBMC 之 ADCC 活性。在分析前一天將健康個體之冷凍保存之 PBMC (AllCells)解凍，且在 CO₂ 培育箱中在含有 10% FBS 及 200 IU IL-2 (R&D，目錄號：202-IL)之 RPMI160 培養基中培養隔夜。標靶細胞用 CFSE (Life technology，目錄號：C34554)以 2.5 μM 之最終濃度標記 15 分鐘。染色後，將細胞濃度調至 6×10⁴個細胞/毫升，且與調至 1×10⁶個細胞/毫升之 2 倍體積之 PBMC 混合(效應細胞/標靶細胞比率為 40:1)。接著，在各孔中混合 150 μL 混合之標靶細胞及效應細胞懸浮液及 50 μL 連續稀釋抗體。為各濃度之抗體製備一式兩份之孔。單獨標靶細胞用作對照組。在 37°C、5% CO₂ 下培育 5 小時後，添加 1 μg/mL PI (Invitrogen，目錄號：51-66211E)且藉由流式細胞分析技術(BD FACS Celesta)分析。特異性細胞毒性藉由以下公式計算：特異性細胞毒性=有抗體之 PI 陽性細胞%-無抗體之 PI 陽性細胞%。

【0216】 Hu149-4 HuIgG1、Hu149-9 HuIgG1 及親本抗體 CM149 HuIgG1 對過度表現人類 CCR8 之 CHO-K1 細胞顯示出相似之 ADCC 活性。人類化 Hu348-4 HuIgG1 及親本抗體 CM348 HuIgG1 對過度表現人類 CCR8 之 CHO-K1

細胞顯示出相似之 ADCC 活性(圖 5, 表 16)。

表 16. 人類化抗體對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞株之 ADCC 活性

抗體	EC ₅₀ (nM)	最大特異性溶解(%)
CM149 HuIgG1	0.0670	10.3
Hu149-4 HuIgG1	0.00200	8.76
Hu149-9 HuIgG1	0.0600	7.56
人類 IgG1	NA	0.860
CM348 HuIgG1	0.410	13.1
Hu348-4 HuIgG1	0.517	13.5

¹不可用

實例 13

選擇之人類化抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集

【0217】 在第一個實驗中，將共表現用 ProLink (PK)及酶受體(EA)標記之人類 CCR8 之 CHO-K1 細胞與抗體或 CCL1 (CN-07, Almac)一起培育 90 分鐘，接著添加偵測試劑(93-0001, DiscoverX)。CCL1 以劑量依賴性方式誘發 β -抑制蛋白募集，且 EC₅₀ 為 0.288 nM。參考抗體 433H、CM149 或 Hu149-4 不誘發 β -抑制蛋白募集(圖 6)。

【0218】 將 CHO-K1 CCR8 β -抑制蛋白細胞用 CCL1 (CN-07, Almac)以 EC₈₀ (4 nM)刺激以活化 β -抑制蛋白募集，且添加選擇之人類化抗體或參考抗體以評估其阻斷活化之 β -抑制蛋白募集的能力。由於參考抗體 433H 之亞型為小鼠 IgG2a，所以所有測試抗體之亞型均變為小鼠 IgG2a。如表 17 所示，Hu149-9 及 Hu10A11-1 對 β -抑制蛋白募集顯示出相似之抑制活性，IC₅₀ 分別為 8.64 nM 及 17.5 nM。433H 比 Hu149-9 顯示出更好之 β -抑制蛋白募集抑制活性，IC₅₀ 分別為 0.23 nM 及 8.64 nM。

表 17. 在 CHO-K1-人類 CCR8 β -抑制蛋白細胞中選擇之人類化抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集

抗體	CHO-K1-人類 CCR8 β -抑制蛋白募集	
	IC ₅₀ (nM)	最大抑制(%)
433H	0.230	92.6
Hu149-9 mIgG2a	8.64	72.5

Hu348-4 mIgG2a	860	14.3
Hu10A11 mIgG2a	48.2	64.7
Hu10A11-1 mIgG2a	17.5	74.7
Hu19D7 mIgG2a	1.28	91.3
小鼠 IgG2a	NA ¹	26.0

¹不可用

實例 14

人類化抗體抑制 CCL1 誘發之細胞遷移

【0219】 評估人類化抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移之活性。將有或無抗 CCR8 抗體之 CHO-K1-人類 CCR8 細胞添加至 transwell-96 可滲透支持物之上室中。將化學引誘劑 CCL1 添加至下室中。細胞自頂部穿過膜且黏附在膜背面。使用胰蛋白酶將細胞自膜上解離，且藉由 Cell titer Glo 進行定量。如圖 7 所示，Hu149-4-mIgG2a、Hu149-9-mIgG2a 及參考抗體 433H 在遷移分析中進行測試。Hu149-4-mIgG2a、Hu149-9-mIgG2a 及 433H 阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移。IC₅₀ 分別為 2.95 nM、1.92 nM 及 1.25 nM (圖 7，表 18)。

$$\text{抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{趨化指數(樣品)} - 1}{\text{趨化性(無抗體)} - 1}\right) \times 100$$

$$\text{趨化指數} = \frac{\text{CTG 值(樣品)}}{\text{CTG 值(無 CCL1)}}$$

表 18. 抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移之活性

抗體	IC ₅₀ (nM)	最大抑制(%)
Hu149-4-mIgG2a	2.95	91.5
Hu149-9-mIgG2a	1.92	102
433H	1.25	117

實例 15

示例性抗 CCR8 抗體 Hu149-9 之親和力成熟

【0220】 為提高人類化變異體 149-9 對人類 CCR8 之結合親和力，噬菌體展示技術用於親和力成熟。使用親本抗體序列為模板，以(G4S)₃ 連接子在中間組裝成 VH-VL 格式，且選殖至 pComb3XSS 噬菌粒載體中。

【0221】 將含有 scFv 之噬菌粒載體轉型至 TG1 中，且藉由 FACS 驗證噬菌

體展示之 149-9 scFv 之抗原結合。藉由軟誘變引導之引子設計及重疊 PCR 分別構築兩個 CDR 誘變文庫標靶 CDRH3 及 CDRL3。CDR 位置由 Kabat 編號系統定義。CDR3 環內之胺基酸殘基用 NNK 代碼隨機化。各位置之突變率保持在約 50%，以最大限度地保留原始結合抗原決定基。在親和力驅動之基於細胞之淘選過程中，結合苛刻及適度之洗滌條件以減少非特異性結合劑及野生型佔用。

實例 16

藉由 FACS 結合篩選親和力成熟之變異體

【0222】 各文庫隨機取 50-100 個殖株進行定序，且與野生型序列進行序列比對，以評價突變文庫之品質，包括突變位置及突變率。選擇多達 5500 個單殖株用於周質提取物(PPE)製備及 FACS 結合篩選(圖 8A-B)。對具有高信號/背景比之殖株進行定序，且純化 14 個 scFv，且接著藉由 FACS 結合確認，接著進行人類 IgG1 轉化，包括來自重鏈及輕鏈之有益突變之組合。在 HEK293 細胞中瞬時表現後，對培養上清液中之 IgG 進行一步蛋白 A 純化。經純化之 IgG 進一步藉由 SDS-PAGE 表徵純度，藉由 SEC-HPLC 表徵聚集且藉由 UV280 表徵濃度。抗原結合藉由 FACS 驗證(表 19-20)。鑑於 ADCC 作用可能極大地促進 Treg 耗竭，故引入 Fc 突變，包括 S239D/I332E (US2005054832A1) 及 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L (AU2004204494B2)。

表 19. 經純化之 scFv 在 CHO-K1-人類 CCR8 細胞上的 FACS 結合資料

ScFv 名稱	H12(NC)中 CHO-K1-人類 CCR8 之幾何平均 AF647 (RL1-H) (/) CHO-K1 人類 CCR8 之幾何平均 AF647 (RL1-H)
WT	2.2
VH-PH7-P1C7	0.9
VH-PH7-P2H12	6
VH-PH5-P2B6(LCDR3)	4.6
VH-PH5-P3E3	3.6
VH-PH5-P5F7	7.1
VH-PH5-P6C8	1.4

VH-PH5-P7B9	10.4
VH-PH5-P9E9	10.8
VL-PH5-P1D12	1.8
VL-PH5-P10F1	1.2
VL-PH5-P3E4	2.9
VL-PH5-P5D9	3.2
VL-PH5-P8G7	2.4
VL-PH5-P9H3	1.9

表 20. 149 親和力成熟之變異體之 IgG 產生

	HCDR3	LCDR3
149-11	VH-PH5-P7B9	WT
149-12	VH-PH5-P9E9	WT
149-13	VH-PH5-P5F7	WT
149-14	VH-PH5-P3E3	WT
149-15	VH-PH7-P2H12(S41P)	WT
149-16	WT	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-17	WT	VL-PH5-P5D9
149-18	WT	VL-PH5-P3E4
149-19	VH-PH5-P7B9	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-20	VH-PH5-P9E9	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-21	VH-PH5-P5F7	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-22	VH-PH5-P3E3	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-23	VH-PH5-P7B9(S41P)	VH-PH5-P2B6(LCDR3)
149-24	VH-PH5-P9E9(S41P)	VH-PH5-P2B6(LCDR3)

實例 17

選擇之親和力成熟之抗體的結合及阻斷活性

【0223】 使用 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞，藉由 FACS 分析(Sartorius, iQue3)將親和力成熟之抗體 Hu149 之結合親和力與親本抗體之結合親和力進行比較。且在 CHO-K1-人類 CCR8 細胞株上評估親和力成熟之抗體 Hu149 之阻斷活性。如表 21 所示，除 Hu149-21 之外，所有測試之親和力成熟之抗體均顯示出對 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞相當之結合親和力及阻斷活性。

表 21. 親和力成熟之抗體對 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞之活性。

抗體	對 CHO-K1-人類 CCR8 之結合	對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合	在 CHO-K1-人類 CCR8 上之阻斷
----	----------------------	------------------------	-----------------------

	EC ₅₀ (nM)	最 大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最 大 MFI	IC ₅₀ (nM)	最大抑 制(%)
433H	0.0823	814282	19.380	1719063	0.114	100
Hu149-9	0.0487	625162	0.0824	3531299	0.0870	99.2
Hu149-11	0.0797	647698	0.137	4596368	0.0988	100
Hu149-12	0.0675	638366	0.199	4043870	0.0982	100
Hu149-13	0.100	653232	0.193	4372697	0.0841	102
Hu149-14	0.0626	663292	0.157	4422230	0.0816	100
Hu149-15	0.128	626568	0.282	3930592	0.104	99.3
Hu149-16	0.0659	672341	0.142	3795525	0.114	101
Hu149-17	0.0755	645028	0.123	4106173	0.0698	100
Hu149-18	0.0722	693731	0.0826	4154853	0.0614	101
Hu149-19	0.161	666127	0.214	3945242	0.168	100
Hu149-20	0.129	751331	0.158	4017715	0.147	100
Hu149-21	0.642	793664	0.946	4149542	0.796	101
Hu149-22	0.216	792907	0.462	4248584	0.459	101
Hu149-23	0.265	815511	0.369	4322867	0.259	103
Hu149-24	0.166	844323	0.161	3901317	0.172	106
人類 IgG1	NA ¹	5137	NA ¹	14331	NA ¹	-4.58

¹不可用

【0224】 使用表現內源性人類 CCR8 之 HuT78 細胞來測定選擇之親和力成熟之抗 CCR8 抗體的結合親和力。簡單言之，將每孔總共 5×10^4 個細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1.5% FBS 之 DPBS)洗滌一次。抗體在 FACS 緩衝液中以 200 nM 至 0.0122 nM 範圍內之 4 倍連續稀釋液製備。將細胞與 50 μ L 稀釋之抗體在 4°C 下培育 1 小時。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞 3 次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:600 稀釋之 Alexa Flu647 標記之抗人類 IgG 二級抗體(Jackson ImmunoResearch, #109606170)對細胞進行染色，在 4°C 下 0.5 小時。洗滌 3 次後，進行流式細胞分析技術(Sartorius, iQue3)以量測抗體之結合親和力。

【0225】 如表 22 所示，與親本抗體 Hu149-9 相比，Hu149-11、Hu149-12 及 Hu149-14 顯示出對 HuT78 細胞之結合改善，Hu149-11、Hu149-12 及 Hu149-14

之 EC₅₀分別為 0.278 nM、0.170 nM 及 0.184 nM。如表 22 所示，Hu149-16、Hu149-18、Hu149-19、Hu149-20、Hu149-21、Hu149-22、Hu149-23 及 Hu149-24 之最大 MFI 值顯著高於 Hu149-9。是否係歸因於非特異性結合需要進一步調查。

表 22. 親和力成熟之抗體對 HuT78 細胞之結合活性。

抗體	對 HuT78 之結合	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
433H	NA	31945
Hu149-9	NA	32320
Hu149-11	0.278	30223
Hu149-12	0.170	26933
Hu149-13	NA	39136
Hu149-14	0.184	28592
Hu149-15	0.108	21300
Hu149-16	NA	227789
Hu149-17	NA	29558
Hu149-18	NA	350693
Hu149-19	NA	187113
Hu149-20	NA	252665
Hu149-21	NA	240325
Hu149-22	NA	172785
Hu149-23	NA	161166
Hu149-24	NA	198285
人類 IgG1	NA	7821

實例 18

選擇之親和力成熟之抗體對人類 PBMC 之結合

【0226】 CCR8 在腫瘤浸潤調控性 T 細胞中高度表現，但在健康 T 細胞或效應 T 細胞中並非如此，因此可使用健康人之 PBMC 偵測 CCR8 抗體之非特異性結合。簡而言之，將 PBMC 解凍，且接著用 Fc 阻斷劑在 4°C 下阻斷 10 分鐘，與 200 nM 抗體及 PBMC 一起在 4°C 下培育 1 小時，且用 FITC-抗 CD3、BV421-抗 CD4 及 AF647-抗人類 Fc 在 4°C 下染色 30 分鐘。藉由流式細胞分析技術分析染色之細胞。表 23-24 顯示，與 hIgG1 同型對照相比，Hu149-11 對

CD4+ T 細胞及 CD4- T 細胞未顯示出結合或顯示結合極少，而 Hu149-18、Hu149-19、Hu149-20、Hu149-21、Hu149-22、Hu149-23 及 Hu149-24 顯示出對 CD4+ T 細胞及 CD4- T 細胞之顯著結合。基於 FACS 染色及閘控策略，此處將 CD4- T 細胞視為 CD8+ T 細胞。

表 23. Hu149-11 及 Hu149-18-Hu149-24 對 CD4+ T 細胞之結合的流式細胞分析技術分析

細胞	抗體	MFI
BV421+ , CD4+	hlgG1 同型 , 200 nM	15.6
BV421+ , CD4+	Hu149-24 , 200 nM	2157
BV421+ , CD4+	Hu149-23 , 200 nM	144
BV421+ , CD4+	Hu149-22 , 200 nM	283
BV421+ , CD4+	Hu149-21 , 200 nM	120
BV421+ , CD4+	Hu149-20 , 200 nM	2352
BV421+ , CD4+	Hu149-19 , 200 nM	184
BV421+ , CD4+	Hu149-18 , 200 nM	933
BV421+ , CD4+	Hu149-11 , 200 nM	23.1
BV421+ , CD4+	Hu433H , 200 nM	17.5

表 24. Hu149-11 及 Hu149-18-Hu149-24 對 CD4- T 細胞之結合的流式細胞分析技術分析

細胞	抗體	MFI
BV421- , CD4-	hlgG1 同型 , 200 nM	33.9
BV421- , CD4-	Hu149-24 , 200 nM	3819
BV421- , CD4-	Hu149-23 , 200 nM	693
BV421- , CD4-	Hu149-22 , 200 nM	1328
BV421- , CD4-	Hu149-21 , 200 nM	757
BV421- , CD4-	Hu149-20 , 200 nM	4512
BV421- , CD4-	Hu149-19 , 200 nM	999
BV421- , CD4-	Hu149-18 , 200 nM	2751
BV421- , CD4-	Hu149-11 , 200 nM	83.9
BV421- , CD4-	Hu433H , 200 nM	45.2

實例 19

親和力成熟之抗體抑制 CCL1 誘發之 B-抑制蛋白募集

【0227】 將 CHO-K1 CCR8 β -抑制蛋白細胞用 CCL1 (CN-07, Almac) 以 EC₈₀ (4 nM) 刺激以活化 β -抑制蛋白募集，且添加選擇之人類化抗體或參考抗體以評

估其阻斷活化之 β -抑制蛋白募集的能力。如圖 9 及表 25 所示，Hu149-11、Hu149-12、Hu149-18 及 433H 對 β -抑制蛋白募集顯示出相似之抑制活性，且 IC_{50} 分別為 0.800 nM、0.350 nM、0.610 nM 及 0.890 nM。

表 25. 成熟抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集之活性。

抗體	CHO-K1-人類 CCR8 β -抑制蛋白	
	IC_{50} (nM)	最大抑制(%)
433H	0.890	92.5
Hu149-11	0.800	85.2
Hu149-12	0.350	85.8
Hu149-18	0.610	88.8
人類 IgG1	NA	30.7

術語「NA」指示「不可用」。

實例 20

親和力成熟之抗體抑制 CCL1 誘發之細胞遷移

【0228】 評估成熟抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移之活性。將有或無抗 CCR8 抗體之 CHO-K1-人類 CCR8 細胞添加至 transwell-96 可滲透支持物之上室中。將化學引誘劑 CCL1 添加至下室中。細胞自頂部穿過膜且黏附在膜背面。使用胰蛋白酶將細胞自膜上解離，且藉由 Cell titer Glo 進行定量。

$$\text{抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{趨化指數(樣品)} - 1}{\text{趨化性(無抗體)} - 1}\right) \times 100。 \text{趨化指數} = \frac{\text{CTG 值(樣品)}}{\text{CTG 值(無 CCL1)}}$$

【0229】 如圖 10 所示，Hu149-11G1、Hu149-12G1 及 Hu348-4m2G1 在遷移分析中進行測試。433H 用作陽性對照。Hu149-11G1、Hu149-12G1 及 Hu348-4m2G1 阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移。 IC_{50} 分別為 0.849 nM、0.953 nM 及 1.42 nM (表 26)。

表 26. 抗 CCR8 抗體阻斷 CCL1 誘發之細胞遷移之活性

抗體	IC_{50} (nM)	最大抑制(%)
Hu149-11G1	0.849	105
Hu149-12G1	0.953	104
Hu348-4m2G1	1.42	81.5
Hu10A11-1	1.47	101
433H	0.278	104

實例 21

人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體之結合及阻斷活性

【0230】 在 CHO-K1-人類 CCR8 細胞株上評估具有不同 Fc 變異體之人類化抗 CCR8 抗體之結合及阻斷活性及其在上述 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞株上之交叉反應。如表 27 所示，Hu149-11G1m 及 Hu149-11G1x 顯示與其親本抗體 Hu149-11G1 相似之結合及阻斷親和力。此外，Hu348-4-m2G1m 及 Hu348-4-m2G1x 與其親本抗體 Hu348-4-m2G1 相比亦顯示出相似之結合及阻斷活性。與作為親本抗體之 Hu10A11-1 相比，Hu149-11G1m、Hu149-11G1x、Hu348-4-m2G1m 及 Hu348-4-m2G1x 在 CHO-食蟹獼猴 CCR8 細胞上亦顯示出更佳之結合活性。如圖 11 及表 28 所示，與 Hu10A11-1 相比，Hu149-11G1m 及 Hu149-11G1x 在 HuT78 細胞上亦顯示出更佳之結合活性及更高之結合信號。與 Hu10A11-1 相比，Hu348-4-m2G1m 及 Hu348-4-m2G1x 在 HuT78 細胞上亦顯示出更佳之結合活性。

表 27. 人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體在 CHO-K1-人類 CCR8 及 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 細胞上之活性

抗體	對 CHO-K1-人類 CCR8 之結合		對 HEK293-食蟹獼猴 CCR8 之結合		在 CHO-K1-人類 CCR8 上之阻斷	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI	IC ₅₀ (nM)	最大抑制 (%)
433H	0.0699	214985	NA	648270	0.178	99.6
Hu10A11-1	0.0657	179200	NA	824324	0.281	99.6
Hu149-11G1	0.158	209835	0.262	4476251	0.283	99.5
Hu149-11G1x	0.115	200252	0.240	4515198	0.247	99.3
Hu149-11G1m	0.112	192621	0.217	4338810	0.231	99.4
Hu149-12G1	0.0930	199408	0.170	3612341	0.184	99.5
Hu149-12G1x	0.0927	195134	0.150	3648319	0.170	100
Hu149-12G1m	0.0668	183027	0.183	3243922	0.146	99.6
Hu348-4-m2G1	0.0133	149854	0.713	2129245	0.0543	95.4
Hu348-4-m2G1x	0.0117	148576	0.230	1910784	0.0517	95.1

Hu348-4-m2G1m	NA	131145	NA	1895103	0.0201	96.5
HuIgG1 同型	NA	3860	NA	5687	NA	17.8

表 28. 人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體在 HuT78 細胞上之活性。

抗體	對 HuT78 之結合	
	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
433H	0.123	60760
Hu10A11-1	0.392	33372
Hu149-11G1	0.735	57897
Hu149-11G1x	0.427	52740
Hu149-11G1m	0.384	45747
Hu149-12G1	0.250	48059
Hu149-12G1x	0.313	52883
Hu149-12G1m	0.209	55595
Hu348-4-m2G1	NA	124833
Hu348-4-m2G1x	NA	53900
Hu348-4-m2G1m	NA	120455
HuIgG1 同型	NA	16926

實例 22

人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體之 ADCC 活性

【0231】 人類 FcγRIIIa 在殘基 158 之位置顯示出二態性。一個對偶基因 (V158) 編碼在胺基酸殘基 158 處具有纈胺酸之較高 Fc 親和力受體變異體，且另一個對偶基因 (F158) 編碼在胺基酸殘基 158 處具有苯丙胺酸之較低 Fc 親和力受體變異體。自 BPS biosciences 購得在 NFAT 反應元件及低親和力 FcγRIIIa 變異體控制下表現螢火蟲螢光素酶基因之 Jurkat T 細胞 (F158 目錄號 60540)，在 NFAT 反應元件及高親和力 FcγRIIIa 變異體控制下表現螢火蟲螢光素酶基因之 Jurkat T 細胞 (V158 目錄號 60541)。

【0232】 分析前一天，將 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞 (BPS 60640 或 60541) 接種在分析培養基中且生長 1 天。在分析當天，將 1×10⁴ 個細胞/孔之標靶細胞在分析培養基中接種在白色不透明之 96 孔盤中。添加抗 CCR8 人類抗體 IgG1 或對照抗體，混合且在 37°C、5% CO₂ 下培育 1 小時。藉由離心收穫 CD16a/NFAT-

報導體-Jurkat 細胞且重懸於分析培養基中。將 6×10^4 個細胞/孔添加至標靶細胞中，且與抗 CCR8 或非特異性陰性對照抗體一起培育。將 100 μ L 分析培養基添加至無細胞對照孔中(用於測定背景發光)。將培養盤在 37°C 之 CO₂ 培育箱中培育 5 小時。培育 5 小時後，每孔添加 50 μ l ONE-Step 螢光素酶試劑，且在室溫下輕輕搖動 30 分鐘。使用發光計量測發光。資料分析：自所有孔之發光讀數中減去平均背景發光(無細胞對照孔)。藉由 GraphPad Prism 8 (GraphPad Software)進行非線性回歸分析且計算 EC₅₀ 值。

【0233】 如圖 12-13 及表 29 所示，Hu149-11G1 (野生型變異體)及 Hu10A11-1 (野生型變異體)在 V 或 F 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞下顯示出在表現高水準 CCR8 之 CHO-人類 CCR8 細胞上相似之 ADCC 活性。然而，當採用內源性表現 CCR8 且 CCR8 表現水準低於 CHO-CCR8 之 HuT78 細胞作為標靶細胞時，Hu149-11G1 (野生型變異體)比 Hu10A11-1 (野生型變異體)強 2.5-5.5 倍。在 Hut78 上具有 V 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞之 Hu149-11G1 (野生型變異體)及 Hu10A11-1 (野生型變異體)之 EC₅₀ 分別為 0.586 nM 及 1.47 nM。在 Hut78 上具有 F 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat 細胞之 Hu149-11G1 (野生型變異體)及 Hu10A11-1 (野生型變異體)之 EC₅₀ 分別為 0.402 nM、2.20 nM (圖 14-15 及表 29)。如圖 12-15 及表 29 所示，Hu149-11G1m (具有 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L Fc 突變之 ADCC 增強之變異體)之 ADCC 活性遠優於 Hu149-11G1。

表 29. 在 CD16a/NFAT-Jurkat 報導細胞下親和力成熟之抗體在 CHO-K1-人類 CCR8 及 HuT78 細胞上之 ADCC 活性。

抗體	V 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat				F 變異體 CD16a/NFAT-Jurkat			
	CHO-K1- 人類 CCR8		HuT78		CHO-K1- 人類 CCR8		HuT78	
	EC ₅₀ (nM)	最大值 (RLU)	EC ₅₀ (nM)	最大值 (RLU)	EC ₅₀ (nM)	最大值 (RLU)	EC ₅₀ (nM)	最大值 (RLU)
Hu433H	0.0189	1413920	0.0281	2326720	0.0228	3518720	0.0440	2696480

Hu10A11-1	0.0365	1832920	1.47	2784560	0.0503	4656440	2.20	2758600
Hu149-11G1	0.0391	2026680	0.586	3886120	0.0586	4707200	0.402	4065280
Hu149-11G1x	0.00487	4087800	0.00559	9058480	0.00351	8335320	0.00460	15111160
Hu149-11G1m	0.00725	3934680	0.0203	8695800	0.00560	8281720	0.0164	15937440
Hu149-12G1	0.0430	2282120	0.495	4186680	0.0598	4962160	0.744	5283080
Hu149-12G1x	0.00505	4130360	0.00458	8876560	0.00299	8274120	0.00428	15624400
Hu149-12G1m	0.00560	3935480	0.0114	8636920	0.00405	8176080	0.00869	14754920
Hu348-4-m2G1	0.0397	2506200	0.381	2473480	0.0563	5248840	0.270	2259480
Hu348-4-m2G1x	0.00295	3933080	0.000780	7767720	0.00256	8134760	0.000860	13675680
Hu348-4-m2G1m	0.000680	3574520	0.00238	8606120	0.00281	8083200	0.000410	14075080
HuIgG1 同型	NA ¹	55360	NA ¹	64840	NA ¹	114160	NA ¹	129320

¹不可用

【0234】 在 CHO-K1 人類 CCR8 細胞上測試人類化抗體之基於人類 PBMC 之 ADCC 活性。在分析前一天將健康個體之冷凍保存之 PBMC (AllCells)解凍，且在 CO₂ 培育箱中在含有 10% FBS 及 200 IU IL-2 (R&D，目錄號：202-IL)之 RPMI1640 培養基中培養隔夜。標靶細胞用 CFSE (Life technology，目錄號：C34554)以 2.5 μM 之最終濃度標記 15 分鐘。染色後，將細胞濃度調至 6×10⁴個細胞/毫升，且與調至 1×10⁶個細胞/毫升之 2 倍體積之 PBMC 混合(效應細胞/標靶細胞比率為 40:1)。接著，在各孔中混合 150 μL 混合之標靶細胞及效應細胞懸浮液及 50 μL 連續稀釋抗體。為各濃度之抗體製備一式兩份之孔。單獨標靶細胞用作對照組。在 37°C、5% CO₂ 下培育 5 小時後，添加 1 μg/mL PI (Invitrogen，目錄號：51-66211E)且藉由流式細胞分析技術(BD FACS Celesta)分析。特異性細胞毒性藉由以下公式計算：特異性細胞毒性=有抗體之 PI 陽性細胞%-無抗體之 PI 陽性細胞%。

【0235】 如圖 16 及表 30 所示，Hu-149-11G1 (野生型變異體)在 ADCC 方面比 10A11-1 (野生型變異體)更有效，EC₅₀分別為 0.0139 nM 及 0.261 nM，且最大特異性溶解率分別為 52.5%及 34.0%。與 Hu149-11G1 相比，Hu149-11G1m (具有 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L Fc 突變之 ADCC 增強之變異體)對 CHO-K1-人類 CCR8 細胞之 ADCC 活性顯著提高，EC₅₀分別為 0.0000850 nM 及 0.0139 nM。

表 30. 在 PBMC 下親和力成熟之抗體在 CHO-K1-人類 CCR8 細胞上之 ADCC 活性

抗體	EC ₅₀ (nM)	最大特異性溶解(%)
Hu433H	0.00395	37.3
Hu10A11-1	0.0261	34.0
Hu149-11G1	0.0139	52.5
Hu149-11G1m	0.0000850	46.6
Hu149-11G1x	0.000384	44.2
Hu149-12G1	0.0113	36.4
Hu149-12G1m	0.000136	44.2
Hu149-12G1x	0.000828	53.0
Hu348-4-m2G1	0.00483	41.1
Hu348-4-m2G1m	0.000608	50.7
Hu348-4-m2G1x	0.000516	40.5
HuIgG1	NA ¹	-1.90

¹不可用

實例 23

人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體抑制 CCL1 誘發之 B-抑制蛋白募集

【0236】 將 CHO-K1 CCR8 β-抑制蛋白細胞用 CCL1 (CN-07, Almac)以 EC₈₀ (4 nM)刺激以活化 β-抑制蛋白募集，添加選擇之人類化抗體及參考抗體以評估其阻斷活化之 β-抑制蛋白募集的能力。如圖 17 及表 31 所示，Hu149-11G1m 在抑制 β-抑制蛋白募集方面比 Hu10A11-1 更有效，IC₅₀為 2.09 nM 及 37.1 nM，且最大抑制率分別為 72.7%及 43.6%。Hu149-11G1m 及 Hu149-12 G1m 顯示出

相似之 β -抑制蛋白募集抑制活性， IC_{50} 分別為 2.09 nM 及 1.16 nM。

表 31. 親和力成熟之抗體抑制 CCL1 誘發之 β -抑制蛋白募集之活性

抗體	CHO-K1-人類 CCR8 β -抑制蛋白	
	IC_{50} (nM)	最大抑制(%)
433H	6.54	80.3
Hu10A11-1	37.1	43.6
Hu149-11G1m	2.09	72.7
Hu149-12G1m	1.16	72.7
HuIgG1	NA ¹	18.2

¹不可用

實例 24

人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體對人類 PBMC 之結合

【0237】 使用健康人之 PBMC 偵測人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體之非特异性結合。簡而言之，將 PBMC 解凍，且接著用 Fc 阻斷劑在 4°C 下阻斷 10 分鐘，與 200 nM 抗體及 PBMC 一起在 4°C 下培育 1 小時，且用 FITC-抗 CD3、BV421-抗 CD4 及 AF647-抗人類 Fc 在 4°C 下染色 30 分鐘。藉由流式細胞分析技術分析染色之細胞。如表 32 所示，Hu149-11 及 Hu149-12 之 Fc 變異體對 CD4+ T 細胞及 CD4- T 細胞未顯示出結合或顯示結合極少。Hu348-4-m2G1m 顯示出對 CD4+ T 細胞及 CD4- T 細胞之顯著結合。

表 32. 人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體對人類 CD4+ T 細胞之結合的流式細胞分析技術分析

細胞	抗體	MFI
CD3+ , CD4+	hlgG 1 同型, 200 nM	41.0
CD3+ , CD4+	Hu348-4-m2G 1x, 200 nM	78.1
CD3+ , CD4+	Hu348-4-m2G 1m, 200 nM	1645.0
CD3+ , CD4+	Hu348-4-m2G 1, 200 nM	77.5
CD3+ , CD4+	Hu149-12G1x, 200 nM	59.7
CD3+ , CD4+	Hu10A11-1, 200 nM	35.3
CD3+ , CD4+	Hu433H, 200 nM	16.0
CD3+ , CD4+	Hu149-12G1m, 200 nM	44.8
CD3+ , CD4+	Hu149-12G1, 200 nM	31.5
CD3+ , CD4+	Hu149-11G1x, 200 nM	64.6
CD3+ , CD4+	Hu149-11G1m, 200 nM	38.2

CD3+ , CD4+	Hu149-11G1 , 200nM	34.5
CD3+ , CD4+	Hu10A11-1 , 200 nM	44.5
CD3+ , CD4+	Hu433H , 200 nM	14.3

實例 25

CCR8 在不同免疫細胞群體中之表現

【0238】 自 Discovery Life Sciences 購得來自腎癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌及黑色素瘤患者之冷凍人類分離腫瘤細胞(hDTC)。根據供應商之說明解凍細胞，且藉由 70 um 細胞過濾器過濾。接著對細胞進行計數，且在室溫下用 Zombie Violet 可固定活性染料(Biolegend，目錄號 423114，PBS 中 1:1000)染色 15 分鐘。用 FACS 染色緩衝液(Biolegend，目錄號 420201)洗滌細胞，且將 100 ul 中之 $1-2 \times 10^6$ 個/孔 hDTC 接種至 96 孔盤之各孔中。hDTC 首先用 Human TruStain FcX (BioLegend，目錄號 422302)進行預染色。接著對細胞進行表面染色，且使用 True-Nuclear 轉錄因子染色緩衝液組(Biolegend，目錄號 424401)使用製造商之方案進行細胞內染色。各 hDTC 樣品均包括 FMO 對照，以確保準確閘控。使用 BD LSRFortessa X-20 獲取樣品且使用 FlowJo (BD Biosciences)進行分析。流式細胞分析技術抗體之完整清單可在表 33 中找到。

表 33. 用於 hDTC 免疫表型分析之流式細胞分析技術抗體之完整清單

標靶	螢光團	殖株編號	目錄	製造商
EpCAM+	FITC	9C4	324204	Biolegend
CD45+	BUV737	HI30	748719	BD biosciences
CD19+	BV650	HIB19	302238	Biolegend
CD3+	PerCP-Cy5.5	SK7	344808	Biolegend
CD4+	BUV395	SK3	563550	BD biosciences
CD8+	BV711	RPA-T8	563676	BD biosciences
CD56+	APC	HCD56	318310	Biolegend
CD11b+	PE-CF594	ICRF44	562399	BD biosciences
CD25+	PE-Cy7	2A3	335789	BD biosciences
CCR8+	BV605	433H	747577	BD biosciences
Foxp3+	PE	206D	320108	Biolegend

【0239】 使用流式細胞分析技術評估 CCR8 蛋白在不同免疫細胞群體中之表

現模式。在 hDTC 及供體匹配之 PBMC 中均進行實驗。在包括 FoxP3+ Treg 細胞、CD8+ T 細胞、CD11b+骨髓細胞、B 細胞及 NK 細胞之 PBMC 主要免疫細胞群體的表面未偵測到 CCR8 (圖 18)。相比之下，偵測到供體匹配之 hDTC 之 FoxP3+ Treg 群體中的高 CCR8 表現(圖 19)。CCR8 在 hDTC 之 CD8 T 細胞中經輕微誘導，且在包括 CD11b+骨髓細胞、B 細胞及 NK 細胞之其他群體中未偵測到。CCR8 亦未在周邊血或 hDTC 中之 FoxP3-習知 CD4+ T 細胞中偵測到。此等資料表明，CCR8 僅在腫瘤微環境中之 Treg 中上調，此可能由於 TCR 介導之 Treg 活化。藉由檢查來自不同癌症類型之 hDTC 中之 CCR8 表現，觀測到 CCR8+ Treg 之兩個子集：CCR8 lo (子集 1)及 CCR8 hi (子集 2)群體。在同一癌症類型中，不同供體中之 Treg 顯示出異質性：一些供體僅具有子集 1 (圖 20，圖 E、G、H、L、N)或同時具有子集 1 及 2 (圖 20，圖 A、B、C、D、F、I、J、K、M)。據報導，CCR8 表現與諸如 Lag3、Klrg1、Tnfrsf4、Tnfrsf9 及 Il2ra、Helios、共刺激分子 Cd81 以及分泌分子 Areg 及 Il10 之若干活化標記物及免疫檢查點分子呈正相關(1)，表明 CCR8 hi Treg (子集 2)可能具有高度抑制之表型。

實例 26

CCR8 抗體治療顯著減小腫瘤體積

【0240】 自 Biocytogen (Wakefield, MA)購得經工程改造以表現人類 CCR8 基因代替鼠類 CCR8 基因之六至八週齡雌性轉殖基因小鼠，且在研究開始前適應一週。將鼠類結腸直腸癌細胞株 MC38 以 0.5×10^6 個細胞/100 μ l/小鼠皮下植入小鼠右側腹。接種前，將細胞在補充有 10%熱滅活胎牛血清(FBS)之 RPMI 1640 培養基中培養不超過三代。細胞在 37°C下在含 5% CO₂之潮濕氛圍中生長。達到 80-85%匯合後，收穫細胞且以 5×10^6 個細胞/毫升重懸於無血清 RPMI 1640 及 Matrigel 之 1:1 混合物中。

【0241】 在細胞植入後每週兩次監測小鼠之腫瘤生長。對於腫瘤量測，使用

測徑器量測各腫瘤之長度及寬度且根據以下公式計算體積：腫瘤體積(mm³)=(寬度(mm)×長度(mm)²)/2。在治療開始當天，量測所有腫瘤，排除離群值，且將小鼠隨機分配至治療組。對於抗 CCR8 治療，開發人類 IgG1 抗體，且使用經工程改造(用於增強 ADCC 活性)之人類 IgG1 Fc 進行工程改造。作為對照，向小鼠投與具有與實驗抗體相同之 Fc 突變之非特異性人類 IgG1 抗體。在研究第 0 天腫瘤接種後 7 天開始，當各組中之平均腫瘤體積約為 120 mm³時，經由腹膜內(i.p.)注射投與治療劑。隨後在研究第 3 天、第 7 天及第 11 天進行治療。

【0242】 繼續每週至少量測腫瘤兩次，直到腫瘤體積超過動物體重之 10%，或大約 2000 mm³。在動物首次用 Hu149-11G1m 治療後第 15 天，藉由繪製各治療組之個體腫瘤體積來顯示腫瘤尺寸之變化(圖 21)。當以 3 mg/kg 或 10 mg/kg 投與治療劑時，與對照 IgG1 相比，用 Hu149-11G1m 治療顯著減少腫瘤生長 ($p < 0.05$)。當以 1 mg/kg、0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg 投與時，未觀測到 Hu149-11G1m 之顯著平均腫瘤生長抑制。 p 值係在研究結束時(第 15 天)使用計算之腫瘤體積之未配對雙尾 t 檢驗分析計算的。參見圖 21，其中經由未配對雙尾 t 檢驗比較 Hu149-11G1m 與人類 IgG1 對照來確定統計顯著性，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ，及 ns $p > 0.05$ 。

實例 27

CCR8 抗體與抗 PD-1 抗體組合對 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠中之 MC38 腫瘤模型的抗腫瘤作用

【0243】 本研究檢查 CCR8 抗體作為單一藥劑以及與 PD-1 抗體組合在活體內之抗腫瘤功效。更具體而言，測試 Hu149-11G1m 在攜帶 MC38 腫瘤之人類 CCR8 轉殖基因小鼠中之功效。MC38 係鼠類結腸癌細胞株。用 MC38 皮下接種小鼠，且接著每週兩次以 3 mg/kg 之劑量向負載腫瘤之小鼠投與作為單一藥劑或與 5 mg/kg 劑量之抗 PD-1 抗體(Biocell 目錄號 CP151)組合的 Hu149-11G1m。

在整個研究過程中監測腫瘤生長，且在研究結束時記錄存活率。腫瘤完全消退之小鼠再次接受腫瘤攻擊，以測試抗腫瘤作用之可持續性。如下詳述，在組合治療組中，實現優良存活率，且觀測到顯著 Treg 耗竭。

【0244】 將 MC38 鼠類結腸癌細胞在補充有 10% FBS 及 1x 青黴素/鏈黴素之 DMEM 培養基中培養。在活體外繼代若干次後，使用 TrypLE Express 試劑收集腫瘤細胞，計數，且在 PBS 中稀釋至 10E06 個細胞/毫升。將等體積之 Matrigel 添加至細胞溶液中，使最終濃度達到每毫升 5E06 個細胞。

【0245】 本研究使用人類基因轉殖基因小鼠。基於 C57Bl/6 小鼠品系，此等動物將人類 CCR8 基因插入至小鼠 CCR8 基因座中。轉殖基因 hCCR8 小鼠藉由將 100 μ L 細胞懸浮液注射至其右後側腹進行接種。觀測 7 天後，量測小鼠之腫瘤體積，且將 10 隻動物分配至 4 個治療組。每組之平均腫瘤體積約為 100 mm^3 。負載腫瘤之小鼠每週注射 Hu149-11G1m 3mpk 兩次，單獨或與抗 PD-1 組合。包括具有匹配 Fc 之人類 IgG₁ 作為陰性對照(hIgG1 對照)。每週使用公式 $TV = 0.5 \times L \times W \times W$ 評估腫瘤體積(TV)兩次，直至腫瘤體積接近 1500 mm^3 ，接著對小鼠進行人道安樂死。

【0246】 第 105 天，17 隻腫瘤根除小鼠再次接受 5E05 MC38 腫瘤細胞攻擊，其中 10 隻小鼠來自組合治療組，且 7 隻小鼠來自抗 PD-1 治療組。監測腫瘤生長直至第 131 天。所有小鼠均保持無腫瘤。

【0247】 結果表明，自接種之 C57Bl/6 轉殖基因小鼠中收穫之 MC38 腫瘤確實在其 Treg 上表現人類 CCR8。如圖 22 所示，用 3 mg/kg 之 Hu149-11G1m 治療顯示出中等之抗腫瘤反應，此與抗 PD-1 抗體之作用相似。3 mg/kg 之 Hu149-11G1m 及 5 mg/kg 之抗 PD-1 組合治療進一步減少平均腫瘤體積且在藥物治療停止後此類抗腫瘤作用持續。腫瘤完全消退之小鼠在再次攻擊腫瘤後 15 週無任何腫瘤生長(圖 22)。組合治療組顯示出較高存活率，如圖 23 所示。重要地，

結果亦顯示，在 Hu149-11G1m 單獨或與抗 PD-1 抗體組合治療之任何組中，平均體重無實質性減輕。總之，此等資料表明，CCR8 抗體(諸如 Hu149-11G1m) 可在活體內介導抗腫瘤活性，此外，亦可提高對抗 PD-1 抗體之敏感性。抗腫瘤作用係可持續的。

實例 28

CCR8 抗體與抗 PD-1 抗體組合在接種 E0771 腫瘤之 hCCR8 嵌入轉殖基因小鼠中之抗腫瘤活性

【0248】 在本研究中，用鼠類 E0771 乳癌細胞接種用人類 CCR8 基因代替鼠類基因進行工程改造之免疫活性小鼠。單獨使用 Hu149-11G1m 或與抗 PD-1 抗體(Biocell 目錄號 CP151)組合治療負載腫瘤之小鼠，且評估腫瘤生長。

【0249】 當前研究使用人類基因嵌入轉殖基因小鼠。基於 C57Bl/6 小鼠品系，此等動物將人類 CCR8 基因插入至小鼠 CCR8 基因座中。E0771 細胞株係來自 C57BL/6 小鼠之自發發展之髓樣乳腺癌。用 E0771 小鼠乳癌細胞株接種 hCCR8 轉殖基因 C57BL/6 小鼠，且接著每週兩次以 3 mg/kg 之劑量向負載腫瘤之小鼠投與作為單一藥劑或與 5 mg/kg 劑量之抗 PD-1 抗體組合的 Hu149-11G1m。在整個研究過程中監測腫瘤生長，且在研究結束時記錄存活率。亦進行腫瘤浸潤淋巴球評估(TIL 概況分析)，以了解 Hu149-11G1m 如何影響腫瘤微環境(TME)中之免疫細胞。分離新鮮腫瘤後，評估 CD4、CD8 及 Treg。

【0250】 將 E0771 鼠類乳癌細胞在補充有 10% FBS 及 1x 青黴素/鏈黴素之 RPMI 培養基中培養。在活體外繼代若干次後，使用 TrypLE Express 試劑收集腫瘤細胞，計數，且在 PBS 中稀釋至 20E06 個細胞/毫升。將等體積之 Matrigel 添加至細胞溶液中，使最終濃度達到每毫升 10E06 個細胞。

【0251】 轉殖基因 hCCR8 小鼠藉由將 50 μ L 細胞懸浮液注射至其右乳腺脂肪墊進行接種。觀測 7 天後，量測小鼠之腫瘤體積，且將 56 隻動物分配至 4 個

治療組(每組 14 隻小鼠)。各組之平均腫瘤體積約為 80 mm³。負載腫瘤之小鼠每週注射所指示劑量水準之 Hu149-11G1m、抗 PD-1 或 10 mg/kg 人類 IgG1 兩次。每週使用公式 $TV = 0.5 \times L \times W \times W$ 評估腫瘤體積兩次，直至腫瘤體積接近 1500 mm³，接著對小鼠進行人道安樂死。

【0252】 在腫瘤植入後 7 天，選擇一子集組小鼠(n=4/治療組)來收穫腫瘤組織且進行 TIL 概況分析。將腫瘤組織均質化且用腫瘤解離套組(Miltenyi 130-096-730)消化。來自各樣品之 3×10^6 個細胞經染色且進行流式細胞分析技術分析。

【0253】 其余小鼠(n=10/治療組)繼續每週兩次監測健康檢查及腫瘤體積量測。所有無過度腫瘤負荷($TV \geq 1500 \text{ mm}^3$)之小鼠將維持用於評估存活。如下詳述，在組合治療組中，獲得更佳存活率，且觀測到顯著 Treg 耗竭

【0254】 結果：3 mg/kg 之 Hu149-11G1m 及 5 mg/kg 之抗 PD-1 組合治療進一步減少平均腫瘤體積且在藥物治療停止後此類抗腫瘤作用持續(參見圖 24)。表 34 說明在腫瘤接種後第 22 天來自個別動物之腫瘤體積，與陰性對照(具有匹配 Fc 之人類 IgG₁)相比，Hu149-11G1m 作為單一藥劑及與抗 PD-1 抗體組合進行治療引起腫瘤生長顯著減少($p < 0.05$ 及 $p < 0.001$)。此外，在腫瘤接種後第 26 天之較晚時間點(表 35)，組合治療組顯示出明顯優於 Hu149-11G1m 及抗 PD-1 單藥治療組之抗腫瘤作用($p < 0.01$ 及 $p < 0.05$)。組合治療亦證明存活益處，如圖 25 所示。此外，在 Hu149-11G1m 單獨或與抗 PD-1 抗體組合治療之任何組中，平均體重無實質性減輕。總之，此等資料表明，CCR8 抗體(諸如 Hu149-11G1m)可在活體內介導針對腫瘤之抗腫瘤活性，且此外，亦可提高對抗 PD-1 抗體之敏感性。

表 34. 治療開始後第 22 天之腫瘤體積及統計資料

治療	動物數量	平均值	均值標準誤差	單向 ANOVA
對照組	8	869.1	114.6	NA

Hu149-11G1m	9	522.3	75	0.04 ^a
抗 PD-1	10	446.9	94.3	0.009 ^b
組合	10	194.6	60.1	<0.001 ^c

^a、^b 及 ^c 將治療組與對照組進行比較；NA：不可用

表 35. 治療開始後第 26 天之腫瘤體積及統計資料

治療	動物數量	平均值	均值標準誤差	t 檢驗 ^a
Hu149-11G1m	6	845.7	121	0.006 ^a
抗 PD-1	7	545.4	145	0.04 ^b
組合	9	178.8	49	NA

^a 將 Hu149-11G1m 與組合治療組進行比較；^b 將抗 PD-1 與組合治療組進行比較

NA：不可用

【0255】 當前研究亦發現，Hu149-11G1m 及抗 PD-1 抗體之投與誘導腫瘤中 Treg 之顯著消耗，且引起 CD8⁺ T/Treg 比率增加，**圖 26** ($p < 0.05$ ，每個治療組選擇四隻動物來收穫腫瘤組織，收集免疫細胞且染色用於流式分析)。其他免疫細胞群體無顯著變化。

實例 29

人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體對 TALL-1 細胞之結合

【0256】 TALL-1 係一種人類 T 細胞白血病細胞株，其內源性表現 CCR8，水準與在腫瘤浸潤性 Treg 細胞中觀測到之水準相當，且進一步用於研究人類化抗 CCR8 抗體之 Fc 變異體之結合活性。簡單言之，將每孔總共 5×10^4 個細胞接種於 96 孔盤中，且用 FACS 緩衝液(含 1.5% FBS 之 DPBS)洗滌一次。抗體在 FACS 緩衝液中以 100 nM 至 0.00508 nM 範圍內之 3 倍連續稀釋液製備。將細胞與 50 μ L 稀釋之抗體在 4°C 下培育 40 分鐘。初級抗體培育後，用 FACS 緩衝液洗滌細胞兩次。接著，用在 FACS 緩衝液中以 1:500 稀釋之 Alexa Flu647 標記之抗人類 IgG Fc 二級抗體(Jackson ImmunoResearch，#109606170)對細胞進行染色，在 4°C 下 40 分鐘。用 FACS 緩衝液洗滌 2 次後，進行流式細胞分析技術

((BD FACS Celesta)以量測抗體之結合親和力。

【0257】 如表 36 所示，Hu149-11G1m、Hu149-11G1 (野生型 Fc 變異體)及 TPP21360 (野生型 Fc 變異體)對 TALL-1 細胞顯示出相似之結合活性，EC₅₀ 分別為 0.328 nM、0.315 nM 及 0.461 nM。Hu149-11G1m、Hu149-11G1 (野生型變異體)及 TPP21360 (野生型變異體，參見 WO2021152186)之最大 MFI 值亦相當。

表 36. 人類化 149 抗體之 Fc 變異體對 TALL-1 細胞之結合活性

抗體	EC ₅₀ (nM)	最大 MFI
Hu149-11G1m	0.328	107
Hu149-11G1	0.315	111
TPP21360	0.461	102
HuIgG1-G1m 同型	NA	5.96

「NA」指示「不可用」

實例 30

抗 CCR8 抗體之 ADCC 活性

【0258】 進行 ADCC 報導體生物分析以比較抗 CCR8 抗體對 TALL-1 細胞之 ADCC 活性，TALL-1 細胞表現 CCR8 之水準與在腫瘤浸潤性 Treg 細胞中觀測到之水準相當。在此背景下，本研究採用均具有野生型 IgG1 Fc 之抗 CCR8 抗體、Hu149-11G1、Hu10A11-1 及 TPP21360，及同型對照。該方法如前所述(參見實例 22)。如表 37 所示，Hu149-11G1 在分析中明顯比 Hu10A11-1 及 TPP21360 更有效。使用 158V CD16a/NFAT-Jurkat 及 158F CD16a/NFAT-Jurkat 細胞作為替代效應細胞時，Hu149-11G1 之 EC₅₀ 分別為 0.0658 nM 及 0.120 nM。在分析中 Hu10A11-1 及 TPP21360 之 EC₅₀ 值不可用。

表 37. 在 CD16a/NFAT-Jurkat 報導細胞下抗 CCR8 抗體對 TALL-1 細胞之 ADCC 活性

抗體	158V CD16a/NFAT-Jurkat		158F CD16a/NFAT-Jurkat	
	EC ₅₀ (nM)	最大值(RLU)	EC ₅₀ (nM)	最大值(RLU)
Hu149-11G1	0.0658	650300	0.120	925980

TPP21360	NA	99720	NA	171260
Hu10A11-1	NA	180820	NA	184120
HuIgG1 同型	NA	57420	NA	143740

「NA」指示「不可用」

【0259】 進一步進行基於人類 PBMC 之 ADCC 分析以比較抗 CCR8 抗體之 ADCC 活性。將人類 PBMC (AllCells)於 T75 燒瓶中在含有 10%熱滅活 FBS 及 200 IU IL-2 (R&D, 目錄號: 202-IL)之 RPMI 1640 培養基中培養隔夜。在 96 孔盤中, 將 2×10^4 個 TALL-1 細胞與預活化之 PBMC (以 1:20 之比率)在不同濃度之抗體存在下共培養, 細胞與含有 2%熱滅活 FBS 之 RPMI 1640 一起培育 4 小時。培育結束時, 將溶解緩衝液添加至分析盤且培育 30 分鐘, 接著將 LDH 工作溶液(DOJINDO, 目錄號: CK12)添加至分析盤且培育 25 分鐘。將終止溶液添加至分析盤後, 藉由微盤式讀數儀量測 490 nm 處之吸光度值。非線性回歸分析由 Prism 8 (GraphPad Software)進行, 且計算 EC50 值(log(促效劑)與反應--可變斜率(四個參數))。特異性細胞毒性藉由如下公式計算: 特異性細胞毒性% = $(ER-ER_0)/[(TMR-VCC)-(TSR-CMB)] \times 100$ 。ER 表示實驗釋放; ER₀ 表示實驗釋放, 無抗體; TMR 表示標靶細胞最大釋放; VCC 表示體積校正對照; TSR 表示標靶細胞自發釋放; CMB 表示培養基背景對照。

【0260】 如表 38 所示, 在 ADCC 分析中 Hu-149-11G1 (野生型 Fc 變異體)比 TPP21360 (野生型 Fc 變異體)強 45.7 倍, EC50 分別為 0.0121 nM 及 0.553 nM, 且最大特異性溶解率分別為 13.8%及 10.2%。與 Hu149-11G1 (野生型變異體)相比, Hu149-11G1m (ADCC 增強之變異體)對 TALL-1 細胞之 ADCC 活性顯示顯著提高, Hu149-11G1m 之 EC50 為 0.000682 nM, 且最大特異性溶解率為 32.2%。

表 38. 在人類 PBMC 下抗 CCR8 抗體對 TALL-1 細胞之 ADCC 活性

抗體	EC ₅₀ (nM)	最大特異性溶解(%)
Hu149-11G1m	0.000682	32.2
Hu149-11G1	0.0121	13.8

TPP21360	0.553	10.2
HuIgG1-G1m 同型	NA	0.57

「NA」表示「不可用」

【0261】 儘管本文已顯示及描述本發明之較佳實施例，但對於所屬領域之技術人員而言顯而易見此類實施例僅以示例之方式提供。在不脫離本發明之情況下，所屬領域之技術人員現將想到許多變化、改變及替換。應當理解，在實施本發明時可採用本文描述之本發明實施例之各種替代方案。以下申請專利範圍旨在限定本發明之範疇，且藉此覆蓋此等申請專利範圍及其等同物範疇內之方法及結構。

【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="FF00717TW-SEQ.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.0.0" productionDate="2023-03-30">
  <ApplicantFileReference>FF00717TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>PCT/CN2021/134930</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-12-02</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">再鼎醫藥（上海）有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ZAI LAB (SHANGHAI) CO., LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">CCR8抗原結合單元及其用途</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>121</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <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>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYWGQGTLVTVSS</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_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNLASG
  VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGREYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGKEYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGREYGRSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGREYGSAYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <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_qual>
      <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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLLSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLKYPLTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLSYPLTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNANTYLYWFLQKPGQSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLSYPLTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGREYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCTRKEYGSSYAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TYAMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q28">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIRSKSNFYATAYAASVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GRDYGSSYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <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_qual>
      <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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSKSLLSNANTYLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RMSNLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MQHLEYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <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_qual>
  <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GREYGSSYAMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GKEYGSSYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GREYGRSYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GREYGRSYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GREYGSAYAMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MQHLKYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQHLSYPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MQHLRYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNP
  SLKNRISITRDISKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARQIGLRRGAMDYWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q54">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINTWLAWYQQKPGNAPRLISGSTSLKAGVASRF
SGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWGIPFTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVQLQESGGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYTSYDGSNNYNP
SFKNRISITRDISKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARQIGLRRGAMDHWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLISGSTSLRAGVASRF
    SGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWGIPFTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q60">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNP
SLKNRISITRDISKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARQVGLRRGAMDYWGQTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGNAPRLISGSTSLKAGVASRF
SGSGSGKDYTLISLQTEDVATYYCQYWSIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <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_qual>
      <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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVETGGGLVRPGNSLKLSCVTSGFSFSNYRMHWRQPPGKRLEWIAVITVKSDNYGANY
AESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNRLREEDTATYYCSSLGRVAYWGQGLVTVSA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMFTSVGDRVSVTCKASQNVDTNvvvwyqqkpgqspkaliysassrysgvpdrf
TGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQHNSFPLTFGAGTKLELI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q68">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNFYATYY
ADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQMNILKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDYWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
  <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_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q70">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPVTPGESVSI SCRSSKSL LHSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEADVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNYYATYY
ADSVKDRFTISRDDSQDMLYLQMNNLKTEDTAIYYCVRGRDYGSSYAMDYWGQTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGTNNYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLKLTSVTTEDTATYYCARQVGLRRRAWFAYWGQGLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q76">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSSSFLSVSLGGRVTITCKASDHINYWLAWYQKPGNAPRL LISGATSLETGVPSRF
SGSGSGKDYTLTITSLQNEVDATYYCHQYWSTPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DVHLQESGGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGSNNYNP
SLKNRISITRDISKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARQIGLRRGAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q80">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINNWLAWYQKPGNAPRLLSGSTSLKAGVASRF
  SGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQYWGIPFTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q82">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGKSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSQSMYLYQMNNLKTEDTAMYCVRHGRSGYLYAMDYWGQTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q84">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGS
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">

```

```

<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_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPVTPGESVSI SCRSSKSLLSQNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLIRSRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <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_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPTPGESVSI SCRSSKSLLSIGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPTPGESVSI SCRSSKSLLSHSSGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</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_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPVTPGESVSI SCRSSKSL LHSNANTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEADVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q94">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPTPGESVSI SCRSSKSLLSNINTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQAAPSVPTPGESVSI SCRSSKSLLSNVNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 49" >
  <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_qual>
  <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHSSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASG
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSYGITTYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASG
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNAITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASG
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <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_qual>

```

```

<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>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFNSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQASNLASG
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQAAFNSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQTSNLASG
VPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQSLELPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYY
    ADSVKDRFTISRDDSQSMYLYLQMNLLKTEDTAMYCYVRHGRSGYLYAADYWGQTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q110">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSQSMYLYQMNNLKTEDTAMYYCVRHGRSGYLYAFDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATYY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMHWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATYY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATAY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGRDYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 59" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q118">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKSNFYATYY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRGRDYGSSYAMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 60" >
  <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_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLLSNANTYLYWYLQKPGQSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADGVVYCMQHLEYPLTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q122">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFSSNYRMHWLRQASGKGLEWVGVITVKSDNYGANY
AASVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLSKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q124">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGRVITCKASQNVDTNVDVYVYQKPGQSPKALIYSASSRYSVGPDRF
SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q126">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCKASQNVDTNIVVWYQQKPKGKAPKAL IYSASSRYSVGPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCKASQNVDTNIVVWYQQKPKGQSPKLL IYSASSRYSVGPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 65" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q130">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGRVITCKASQNVDTN VVWYQQKPGQSPKALIYSASSRYSGVPSRF
    SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 66" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFSPFSNYAMHWLRQASGKGLEWVGVI TVKSDNYGANY
AASVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFSPFSNYRMHWVRQASGKGLEWVGVI TVKSDNYGANY
AASVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 68" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFSSNYRMHWLRQASGKGLEWVGRITVKSDNYGTAY
AASVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFSSNYRMHWLRQASGKGLEWVGVIITVKSADNYGANY
AASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCSSLGRVAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFSSNYRMHWLRQASGKGLEWVGVIITVKSADNYGANY
AASVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKTEDTAVYYCTSLGRVAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGYYWN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YISYDGSNNYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q146">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QIGLRRGAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q148">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASDHINTWLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q150">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSTSLKA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q152">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYWGIPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <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_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTSYDGSNNYNPSFKN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q156">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QIGLRRGAMDH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q158">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASDHINNWLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q160">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSTSLRA</INSDSeq_sequence>
```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVGLRRGAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q164">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQYWSIPYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q166">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYRMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VITVKS DNYGANYAESVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q170">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LGRVAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQNVDTNVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q174">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASSRYS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q176">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQHNSFPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 89" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q180">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIRKSNFYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <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_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSKSLHSGNTYLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 91" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q184">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIRSKSNYYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 92" >
  <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_qual>
  <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISYDGTNNYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q188">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVGLRRWFAY</INSDSeq_sequence>
```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 94" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q190">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASDHINYWLA</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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q192">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GATSLET</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q194">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HQYWSTPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q196">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIRSKSNYYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGRSGYLYAMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 99" >
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q200">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLHSNGITYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 100" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q202">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QMSNLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q204">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AQSLELPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">

```

```

<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_qual>
        <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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSKSLLSQNTYLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <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_qual>
          <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSKSLLSIGNTYLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLLSHSSGNTYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <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_qual>
  <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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSKSLLSNINTYLY</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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLLSNVNTYLY</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLHSSGITYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLHSSGITYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q218">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSKSLLSYGITYLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <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_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSKSLLSNAITYLY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q222">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QASNLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q224">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QTSNLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <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_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q226">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HGRSGYLYAADY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <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_qual>

```

```

<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>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HGRSGYLYAFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q230">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIRSKSNFYATYYAASVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">

```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q232">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TYAMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q234">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VITVKSDNYGANYAASVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q236">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYAMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q238">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RITVKSDNYGTAYAASVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
    YLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV

```

TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="120">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q242">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGL
 YLSVSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKA
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="121">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q244">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種抗原結合單元，其包含：輕鏈 CDR 及重鏈 CDR，

其中

該重鏈 CDR 包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3，

該輕鏈 CDR 包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3，

該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 13-15、19-22、71-73、77、78、81、83-85、89、91-93、97、98 及 112-118 之序列，且

該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 16-18、23、24、25、74-76、79、80、82、86-88、90、94-96 及 99-111 之序列。

【請求項 2】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 13-15、19-22、89、114 及 115 之序列。

【請求項 3】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3，其中 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 83-85 及 116-118 之序列。

【請求項 4】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 13、71、83、115 及 117 之序列，該 HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 14、72、77、84、89、91、92、97、114、116 及 118 之序列，且該 HC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 15、19-22、73、78、81、85、93、98、112 及 113 之序列。

【請求項 5】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 13 及 115 之序列，該 HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 14、89 及 114 之序列，且該 HC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 15 及 19-22 之序列。

- 【請求項 6】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 83 及 117 之序列，該 HC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 84、116 及 118 之序列，且該 HC-CDR3 包含 SEQ ID NO: 85 之序列。
- 【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 16-18、23、24、25、90 及 102-106 之序列。
- 【請求項 8】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 各自包含選自 SEQ ID NO: 86-88 之序列。
- 【請求項 9】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 16、74、79、86、90、94、99 及 102-109 之序列，該 LC-CDR2 包含選自 SEQ ID NO: 17、75、80、87、95、100、110 及 111 之序列，且該 LC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 18、23-25、76、82、88、96 及 101 之序列。
- 【請求項 10】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1 包含選自 SEQ ID NO: 16、90 及 102-106 之序列，該 LC-CDR2 包含 SEQ ID NO: 17 之序列，且該 LC-CDR3 包含選自 SEQ ID NO: 18 及 23-25 之序列。
- 【請求項 11】 如請求項 1 至 6 中任一項之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1 包含 SEQ ID NO: 86 之序列，LC-CDR2 包含 SEQ ID NO: 87 之序列，且 LC-CDR3 包含 SEQ ID NO: 88 之序列。
- 【請求項 12】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2 及該 HC-CDR3 作為一組分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 15；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 20；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO: 14 及 SEQ ID NO: 21；SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:

14 及 SEQ ID NO: 22 ; SEQ ID NO:71 、 SEQ ID NO: 72 及 SEQ ID NO: 73 ;
SEQ ID NO:71 、 SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 78 ; SEQ ID NO: 71 、 SEQ
ID NO: 72 及 SEQ ID NO: 81 ; SEQ ID NO: 83 、 SEQ ID NO: 84 及 SEQ ID
NO: 85 ; SEQ ID NO:13 、 SEQ ID NO: 89 及 SEQ ID NO: 15 ; SEQ ID NO:13 、
SEQ ID NO: 91 及 SEQ ID NO: 15 ; SEQ ID NO: 71 、 SEQ ID NO: 92 及 SEQ
ID NO: 93 ; SEQ ID NO:13 、 SEQ ID NO: 97 及 SEQ ID NO: 98 ; SEQ ID
NO:13 、 SEQ ID NO: 97 及 SEQ ID NO: 112 ; SEQ ID NO:13 、 SEQ ID NO:
97 及 SEQ ID NO: 113 ; SEQ ID NO:13 、 SEQ ID NO: 114 及 SEQ ID NO: 15 ;
SEQ ID NO:115 、 SEQ ID NO: 114 及 SEQ ID NO: 15 ; SEQ ID NO: 83 、
SEQ ID NO: 116 及 SEQ ID NO: 85 ; SEQ ID NO:117 、 SEQ ID NO: 116 及
SEQ ID NO: 85 ; 以及 SEQ ID NO: 83 、 SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 85 。

【請求項 13】 如請求項 1 或 12 之抗原結合單元，其中該 LC-CDR1、該 LC-
CDR2 及該 LC-CDR3 作為一組分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ
ID NO: 16 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 16 、 SEQ ID
NO: 17 及 SEQ ID NO: 23 ; SEQ ID NO: 16 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO:
24 ; SEQ ID NO: 16 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 25 ; SEQ ID NO: 74 、
SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 76 ; SEQ ID NO: 79 、 SEQ ID NO: 80 及 SEQ
ID NO: 76 ; SEQ ID NO: 79 、 SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 82 ; SEQ ID
NO: 86 、 SEQ ID NO: 87 及 SEQ ID NO: 88 ; SEQ ID NO: 90 、 SEQ ID NO:
17 及 SEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 94 、 SEQ ID NO: 95 及 SEQ ID NO: 96 ;
SEQ ID NO: 79 、 SEQ ID NO: 75 及 SEQ ID NO: 76 ; SEQ ID NO: 99 、 SEQ
ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101 ; SEQ ID NO: 101 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ
ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 103 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18 ; SEQ ID
NO: 104 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 105 、 SEQ ID NO:

17 及 SEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 106 、 SEQ ID NO: 17 及 SEQ ID NO: 18 ;
SEQ ID NO: 107 、 SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101 ; SEQ ID NO: 108 、
SEQ ID NO: 100 及 SEQ ID NO: 101 ; SEQ ID NO: 109 、 SEQ ID NO: 100 及
SEQ ID NO: 101 ; 以及 SEQ ID NO: 99 、 SEQ ID NO: 111 及 SEQ ID NO:
101 。

【請求項 14】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2、
該 HC-CDR3、該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 作為一組分別包
含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 18；
SEQ ID NO: 13、14、19、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、20、16、17
及 18；SEQ ID NO: 13、14、21、16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、22、
16、17 及 18；SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、
14、15、16、17 及 24；SEQ ID NO: 13、14、15、16、17 及 25；SEQ ID
NO: 13、14、19、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、14、20、16、17 及 23；
SEQ ID NO: 13、14、21、16、17 及 23；SEQ ID NO: 13、14、22、16、17
及 23；SEQ ID NO: 13、89、15、90、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、
102、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、103、17 及 18；SEQ ID NO: 13、
89、15、104、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、16、17 及 18；SEQ ID
NO: 13、89、15、105、17 及 18；SEQ ID NO: 13、89、15、106、17 及 18；
SEQ ID NO: 13、114、15、16、17 及 18；以及 SEQ ID NO: 115、114、15、
16、17 及 18。

【請求項 15】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該 HC-CDR1、該 HC-CDR2、
該 HC-CDR3、該 LC-CDR1、該 LC-CDR2 及該 LC-CDR3 作為一組分別包
含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 83、84、85、86、87 及 88；
SEQ ID NO: 83、116、85、86、87 及 88；SEQ ID NO: 117、116、85、86、

87 及 88；以及 SEQ ID NO: 83、118、85、86、87 及 88。

【請求項 16】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該重鏈 CDR 包含選自 SEQ ID NO: 1、3、4、5、6、7、11、12、26、28、30、32、34、36、37、39、41、54-59、61 及 66-70 之序列。

【請求項 17】 如請求項 1 或 16 之抗原結合單元，其中該輕鏈 CDR 包含選自 SEQ ID NO: 2、8、9、10、27、29、31、33、35、38、40、42-53、60 及 62-65 之序列。

【請求項 18】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該重鏈 CDR 及該輕鏈 CDR 作為一組分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1 及 2；SEQ ID NO: 3 及 2；SEQ ID NO: 4 及 2；SEQ ID NO: 5 及 2；SEQ ID NO: 6 及 2；SEQ ID NO: 7 及 2；SEQ ID NO: 1 及 8；SEQ ID NO: 1 及 9；SEQ ID NO: 1 及 10；SEQ ID NO: 3 及 8；SEQ ID NO: 4 及 8；SEQ ID NO: 5 及 8；SEQ ID NO: 6 及 8；SEQ ID NO: 11 及 8；SEQ ID NO: 12 及 8；SEQ ID NO: 34 及 35；SEQ ID NO: 34 及 43；SEQ ID NO: 34 及 44；SEQ ID NO: 34 及 45；SEQ ID NO: 34 及 46；SEQ ID NO: 34 及 47；SEQ ID NO: 34 及 48；SEQ ID NO: 56 及 2；SEQ ID NO: 57 及 2；SEQ ID NO: 58 及 2；SEQ ID NO: 59 及 2；SEQ ID NO: 56 及 60；SEQ ID NO: 57 及 60；及 SEQ ID NO: 58 及 60；以及 SEQ ID NO: 59 及 60。

【請求項 19】 如請求項 1 之抗原結合單元，其中該重鏈 CDR 及該輕鏈 CDR 作為一組分別包含選自以下之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32 及 33；SEQ ID NO: 61 及 62；SEQ ID NO: 61 及 63；SEQ ID NO: 61 及 64；SEQ ID NO: 61 及 65；SEQ ID NO: 66 及 62；SEQ ID NO: 67 及 62；SEQ ID NO: 68 及 62；SEQ ID NO: 69 及 62；以及 SEQ ID NO: 70 及 62。

【請求項 20】 如前述請求項中任一項之抗原結合單元，其中該抗原結合單元

為單株抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

- 【請求項 21】 如請求項 1 至 19 中任一項之抗原結合單元，其中該抗原結合單元為 scFv、Fab'、單鏈 Fab (scFab')、Fd 或 F(ab')₂。
- 【請求項 22】 如請求項 1 至 20 中任一項之抗原結合單元，其包含 IgG1 構架。
- 【請求項 23】 如請求項 22 之抗原結合單元，其在 Fc 區中包含一或多個突變。
- 【請求項 24】 如請求項 23 之抗原結合單元，其中該一或多個突變包含 S239D 突變、I332E 突變、L235V 突變、F243L 突變、R292P 突變、Y300L 突變、P396L 突變或其組合。
- 【請求項 25】 如請求項 23 或 24 中任一項之抗原，其中該一或多個突變增強抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。
- 【請求項 26】 如前述請求項中任一項之抗原結合單元，其中該抗原結合單元結合人類 C-C 基元趨化激素受體 8 (CCR8)或食蟹獼猴 CCR8 或其組合。
- 【請求項 27】 如前述請求項中任一項之抗原結合單元，其中該抗原結合單元阻斷趨化激素 C-C 基元配位體 1 (CCL1)。
- 【請求項 28】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元及醫藥學上可接受之賦形劑
- 【請求項 29】 一種經分離之核酸，其編碼如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元。
- 【請求項 30】 一種載體，其包含編碼如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元的核酸序列。
- 【請求項 31】 一種宿主細胞，其表現如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元。
- 【請求項 32】 一種宿主細胞，其包含編碼如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元的核酸。

【請求項 33】 一種產生如請求項 1 至 27 之抗原結合單元之方法，其包括：

在適合於表現該抗原結合單元之條件下培養如請求項 31 或請求項 32 之宿主細胞；及

分離由該宿主細胞表現之該抗原結合單元。

【請求項 34】 一種治療個體之癌症的方法，其包括：

向有需要之個體投與有效量之如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元，或有效量之如請求項 28 之醫藥組合物；

視情況重複該投與並持續一段時間。

【請求項 35】 如請求項 34 之方法，其中該抗原結合單元係以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 36】 如請求項 34 或 35 之方法，其中該個體為需要抗癌療法之人類患者。

【請求項 37】 如請求項 34 至 36 中任一項之方法，其中該癌症為結腸直腸癌 (CRC)、乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、腎癌、膀胱癌或肉瘤。

【請求項 38】 一種根除免疫細胞群體之方法，其包括：

使免疫細胞群體與如請求項 1 至 27 中任一項之抗原結合單元接觸。

【請求項 39】 如請求項 38 之方法，其中該等免疫細胞為調控性 T 細胞(Treg)。

【請求項 40】 如請求項 39 之方法，其中該等 Treg 作為腫瘤浸潤淋巴球(TIL)之亞群包含在腫瘤中。

【請求項 41】 如請求項 38 至 40 中任一項之方法，其中該等 Treg 與結腸直腸癌(CRC)、乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、肝細胞癌(HCC)、腎癌、膀胱癌或胰臟導管腺癌(PDAC)相關。

【請求項 42】 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包括：

靶向該個體中之腫瘤浸潤淋巴球(TIL)亞群，其包括以下步驟：

向該個體投與如請求項 28 之醫藥組合物；及重複該投與步驟。

【請求項 43】 如請求項 42 之方法，其中該 TIL 亞群為調控性 T 細胞(Treg)。

【請求項 44】 如請求項 42 或 43 之方法，其中該抗原結合單元抑制 Treg 遷移，經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)消除 Treg，或兩者。

【請求項 45】 如請求項 42 至 44 中任一項之方法，其中該抗原結合單元係以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 46】 如請求項 42 至 45 中任一項之方法，其中該個體為需要抗癌療法之人類患者。

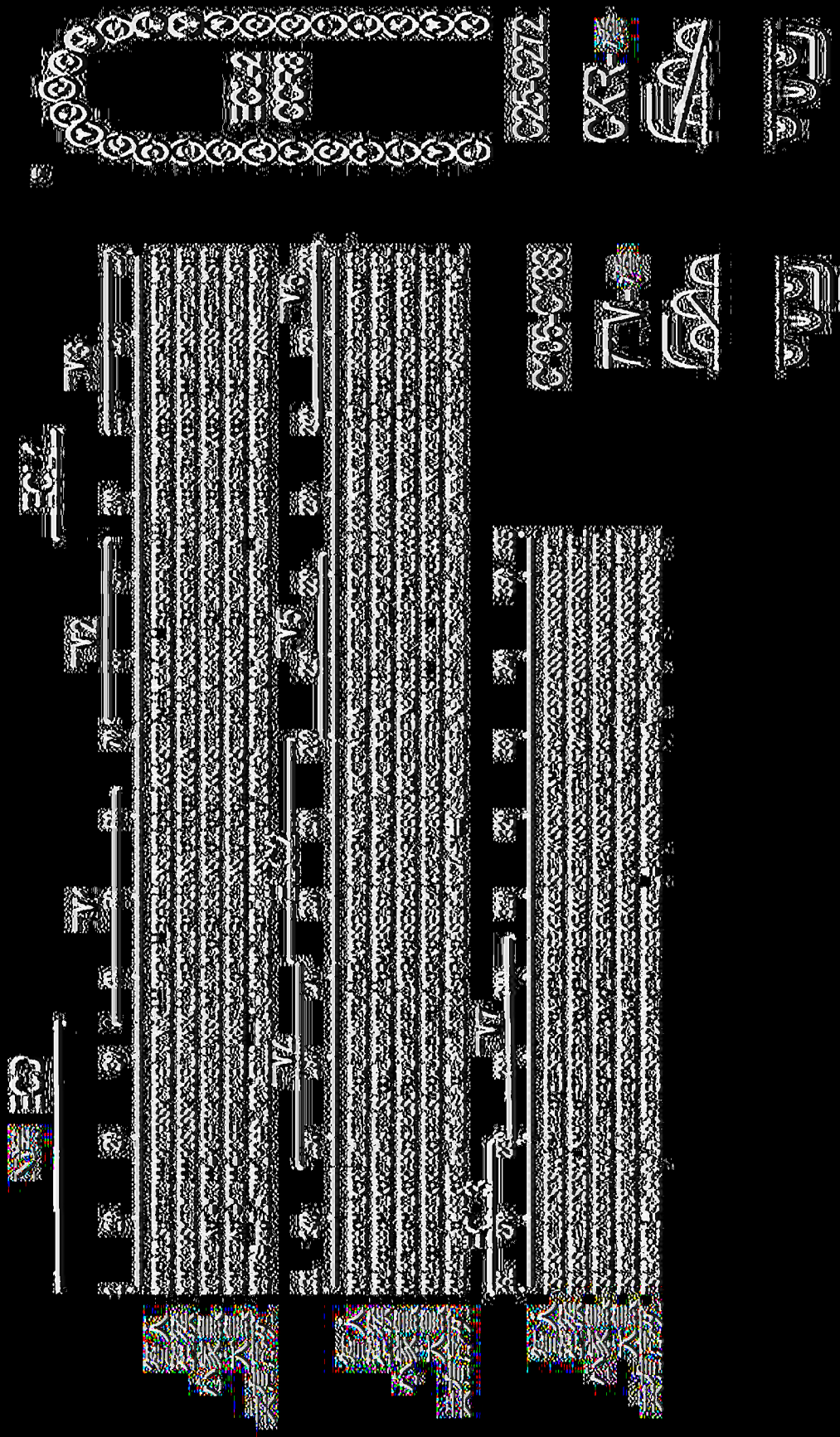
【請求項 47】 如請求項 42 至 46 中任一項之方法，其中該癌症為結腸直腸癌(CRC)、乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、肝細胞癌(HCC)、腎癌、膀胱癌或胰臟導管腺癌(PDAC)

【請求項 48】 如請求項 34 至 47 中任一項之方法，其進一步包括投與一或多種治療性抗體。

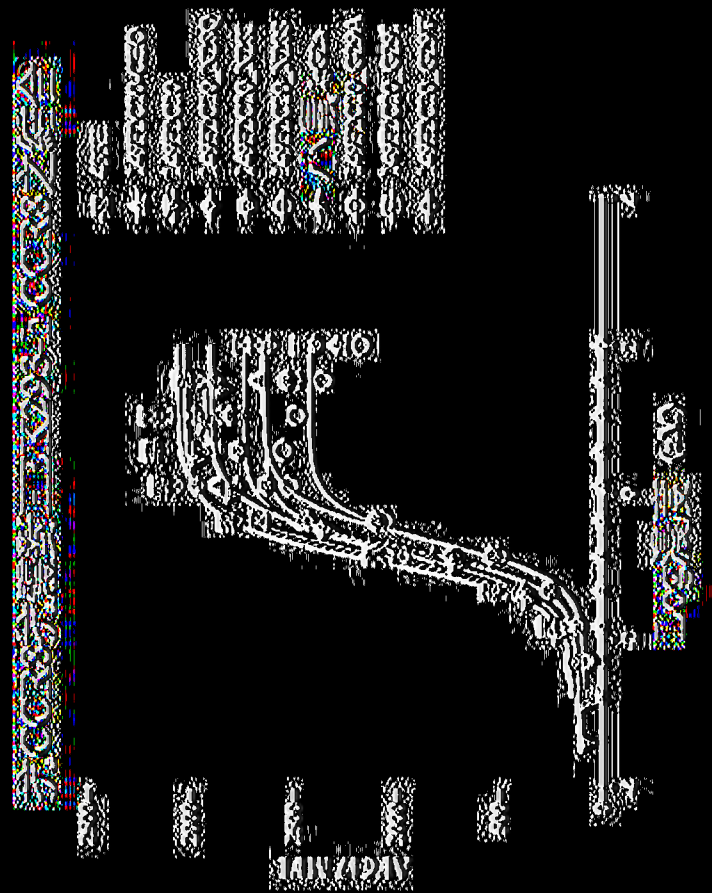
【請求項 49】 如請求項 48 之方法，其中該一或多種治療性抗體為一或多種免疫檢查點抑制劑。

【請求項 50】 如請求項 48 之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1、抗 PD-L1 或抗 CLTA-4 抗體。

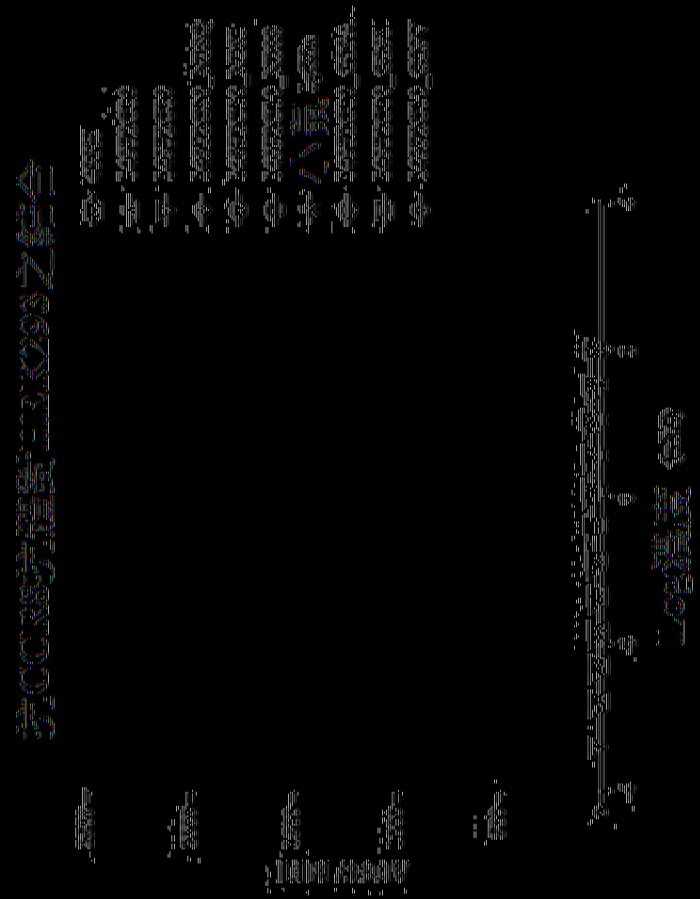
(發明圖式)



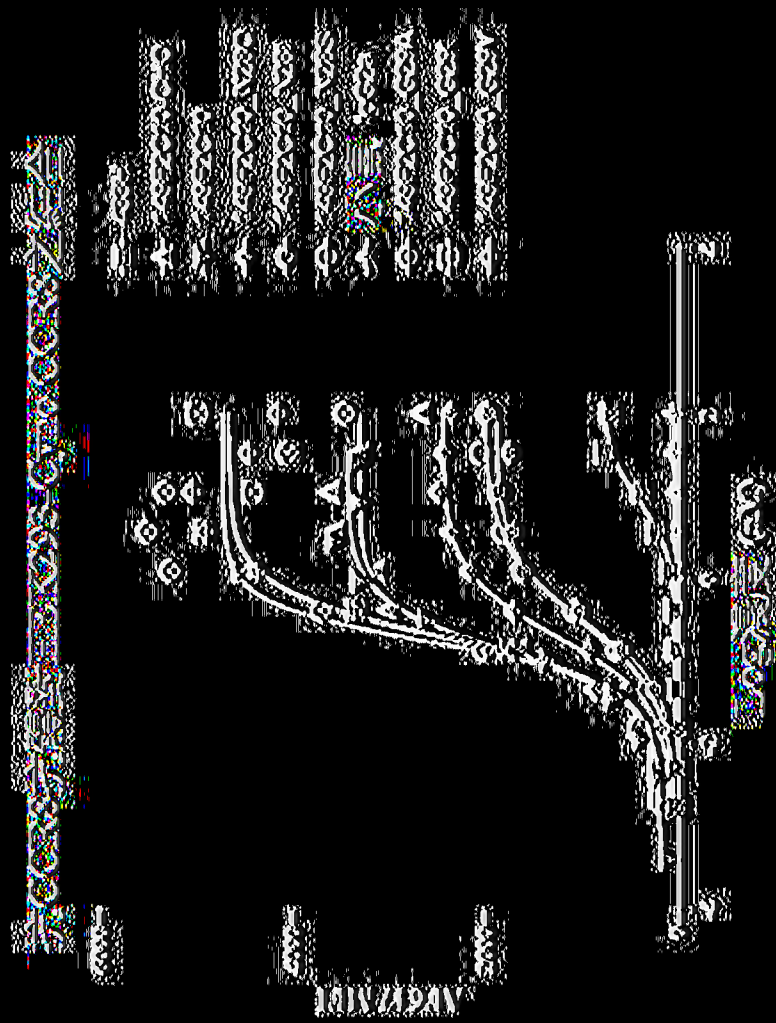
(圖 1)



|(圖 2A)|



(圖 2B)

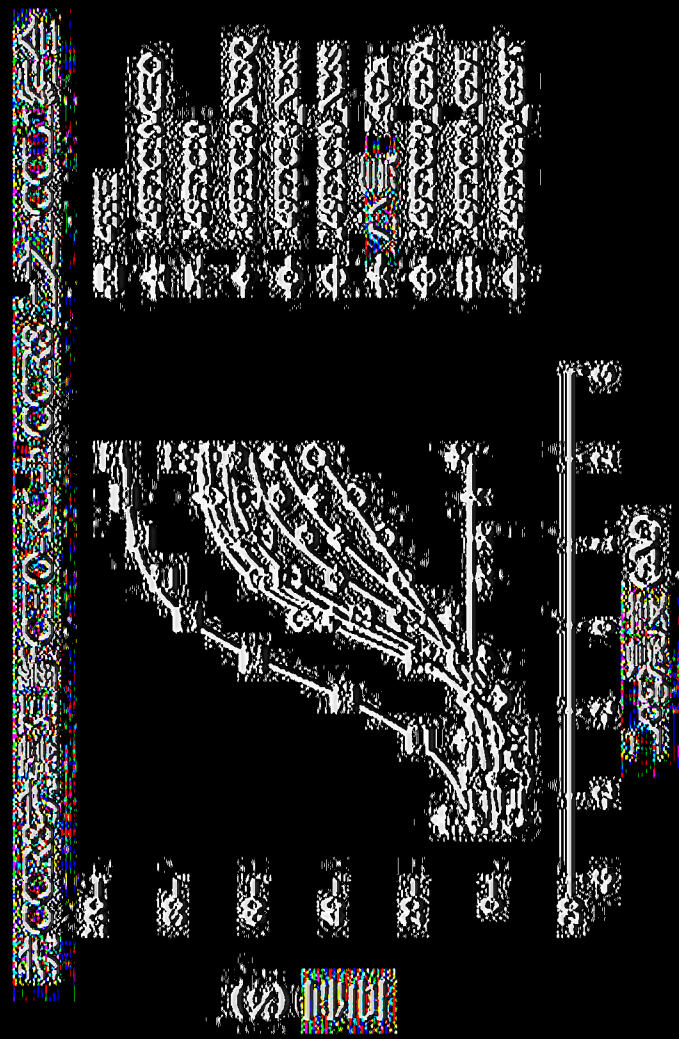


[圖 2C]

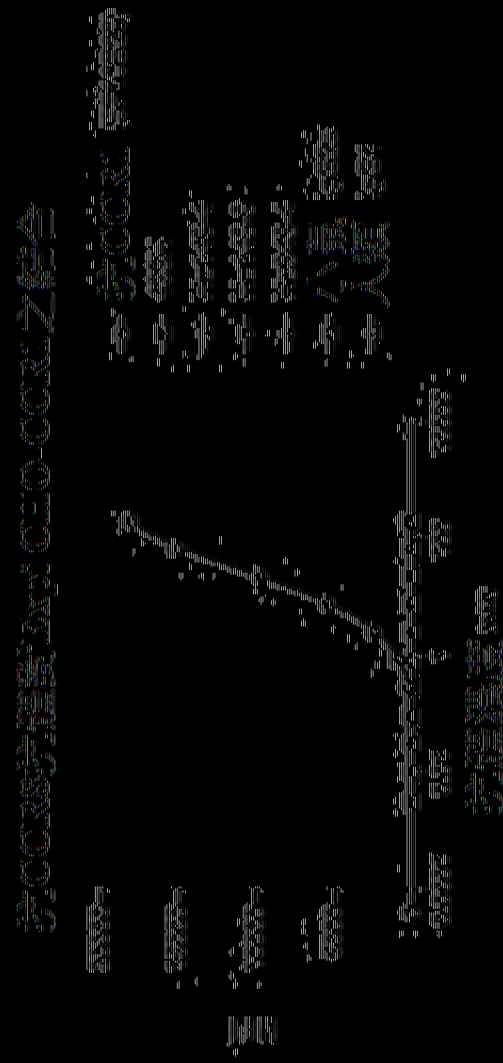


1000000000

[(同) 3A]

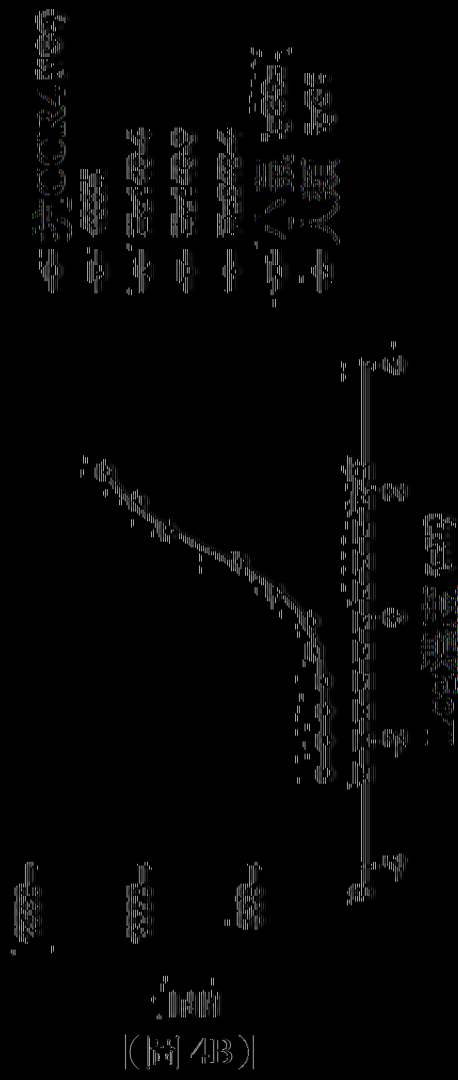


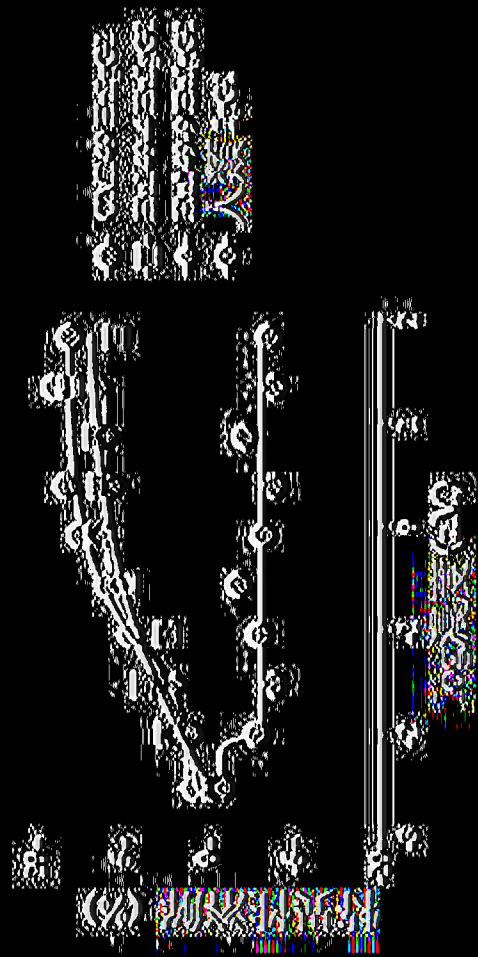
(同 313)



【圖 4A】

图 4B 示出了在 20°C 下，CCN3 与 100 μM 的 CCN4 的结合





(圖) 5A

圖 8A 之 22 種 C10-20038 之 IACS 綜合

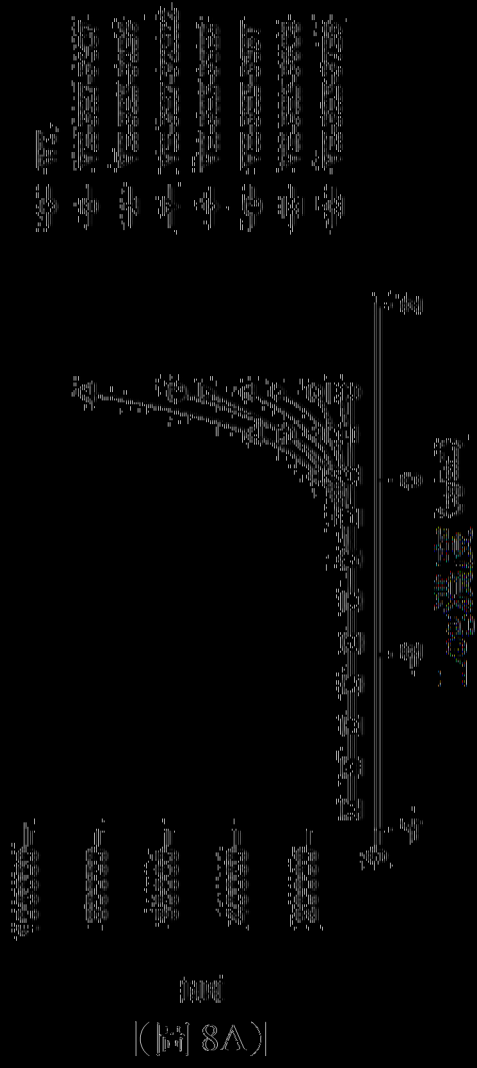


圖 8A
[同 8A]

圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合

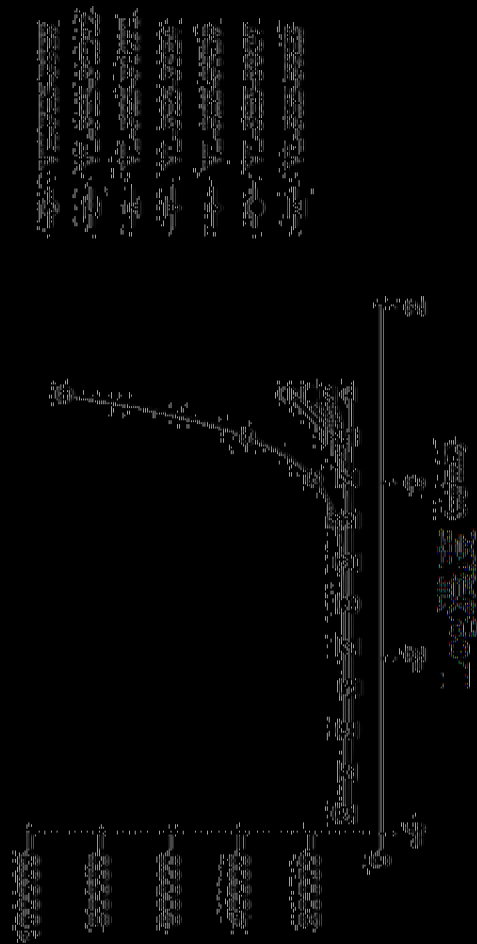
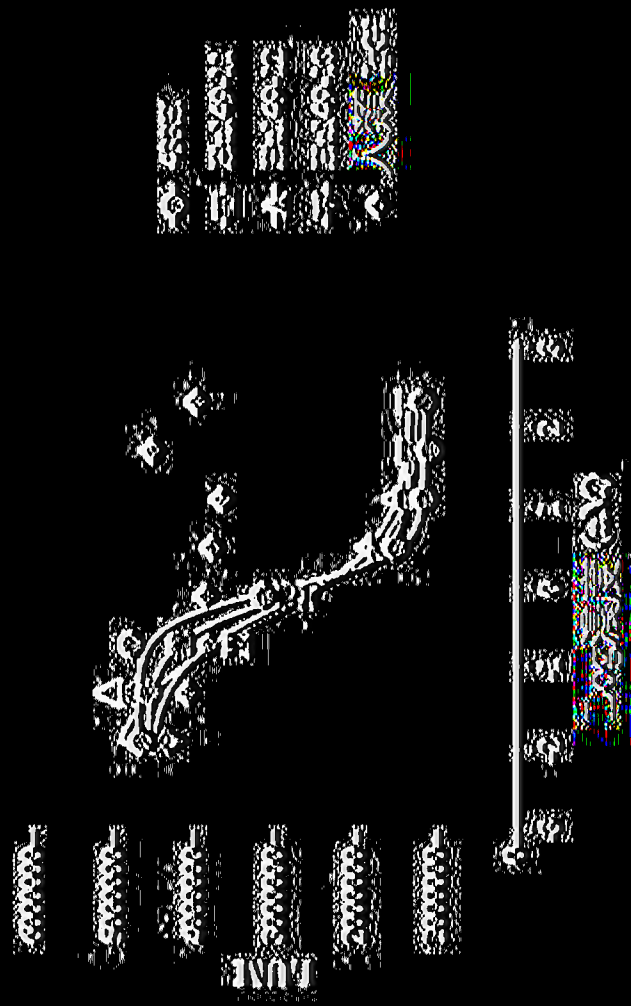
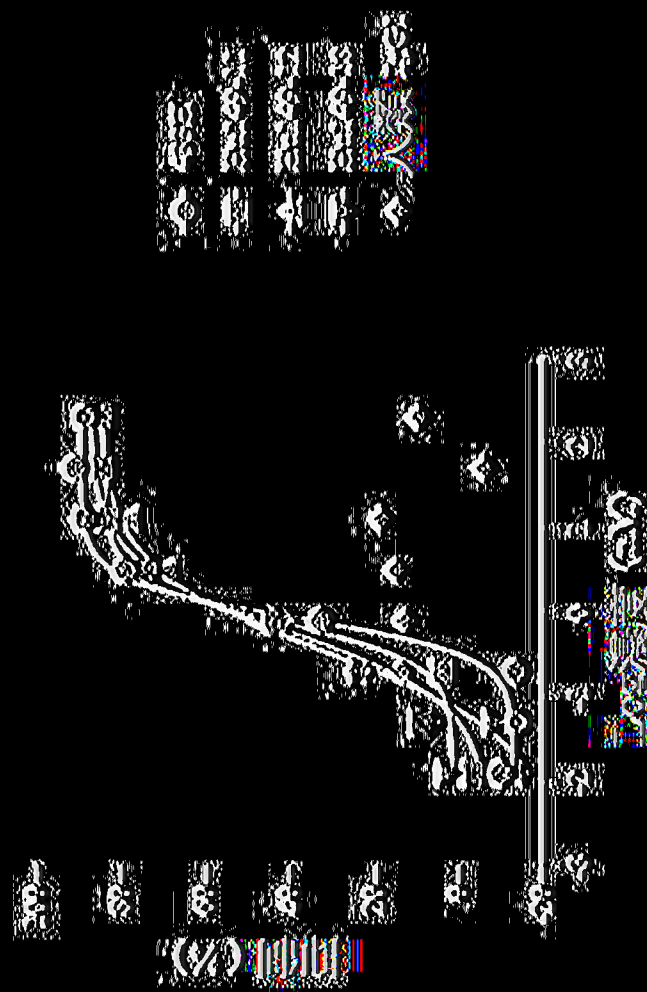


圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合
 圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合
 圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合
 圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合
 圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合
 圖 8B 之 2 係根據 CIO-CCRS 之 IACS 綜合

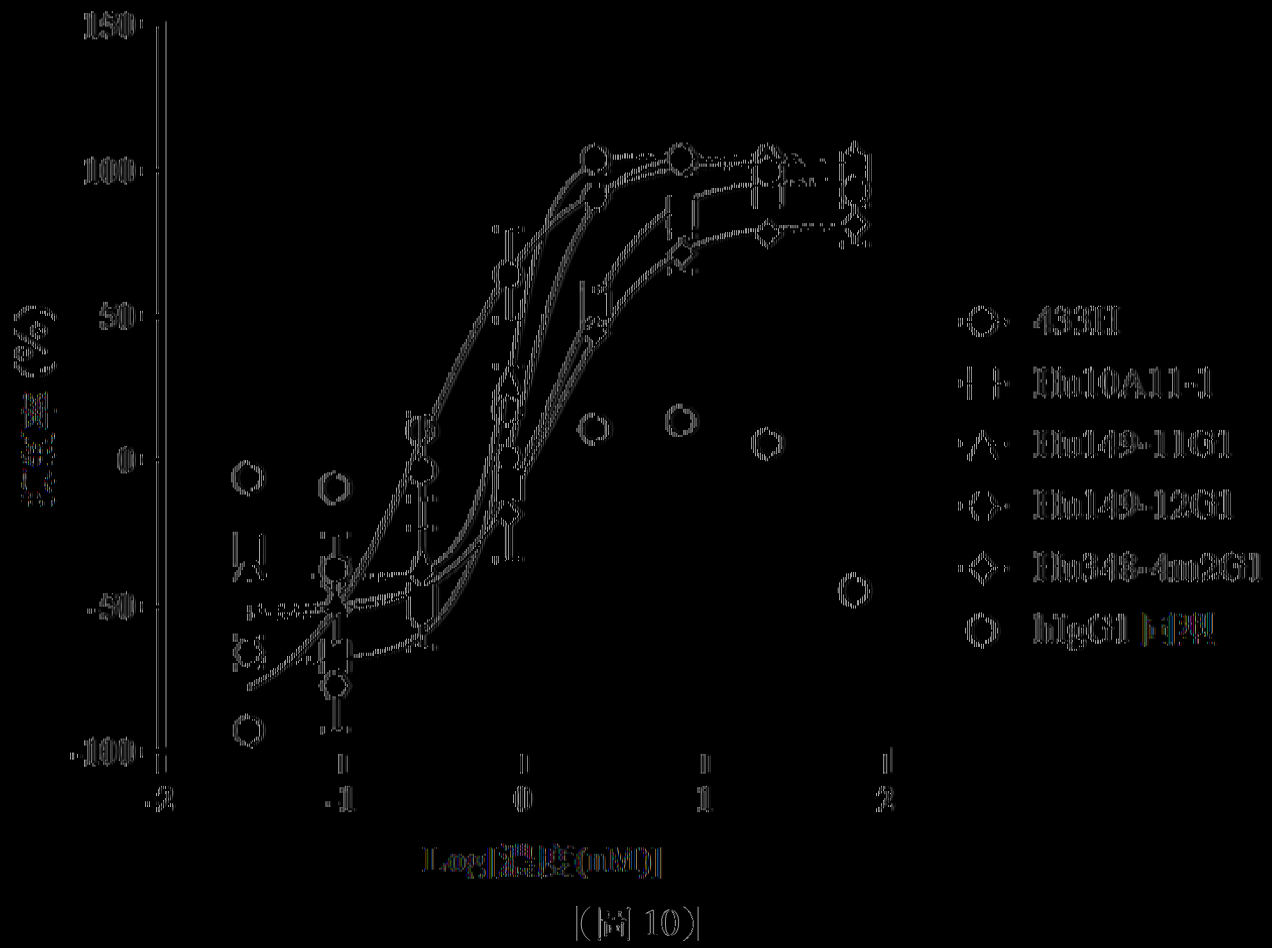
圖 8B



(圖 9A)



(圖 9B)



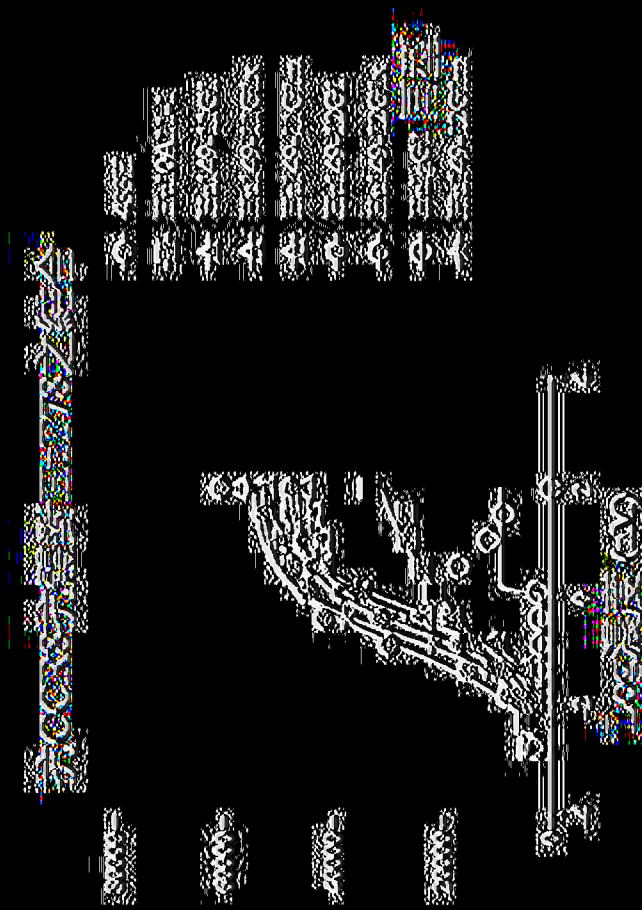


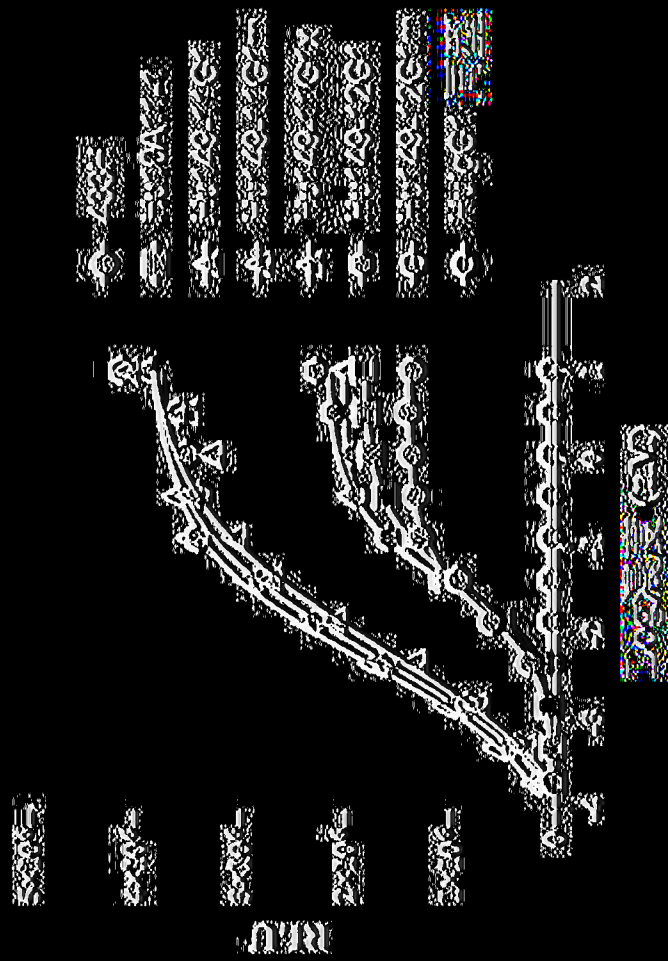
圖 11A

(圖 11A)

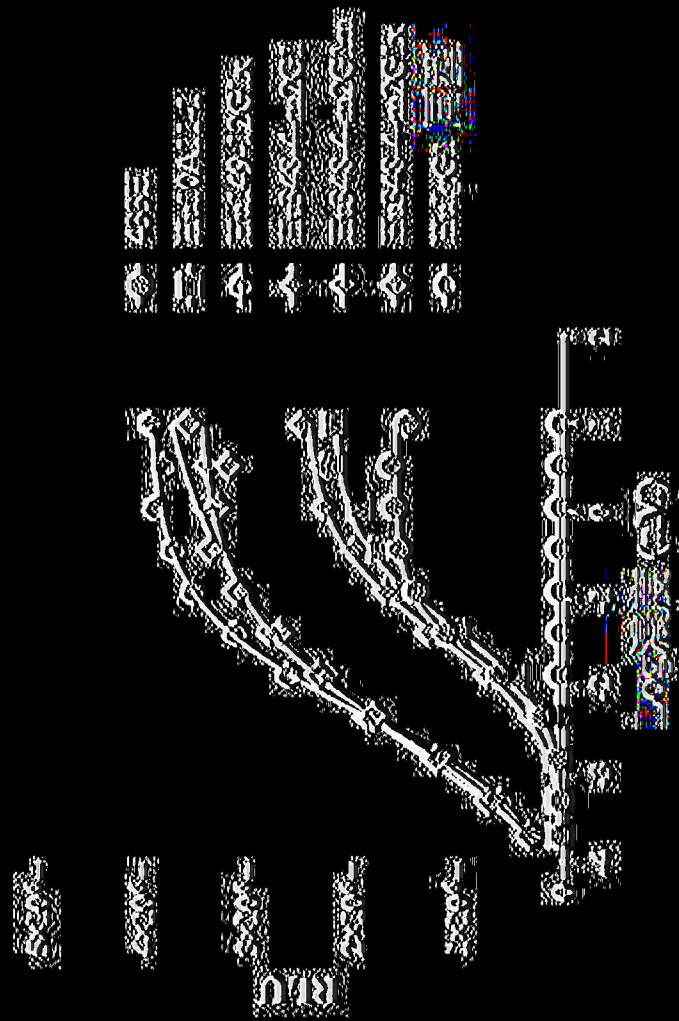


11146368

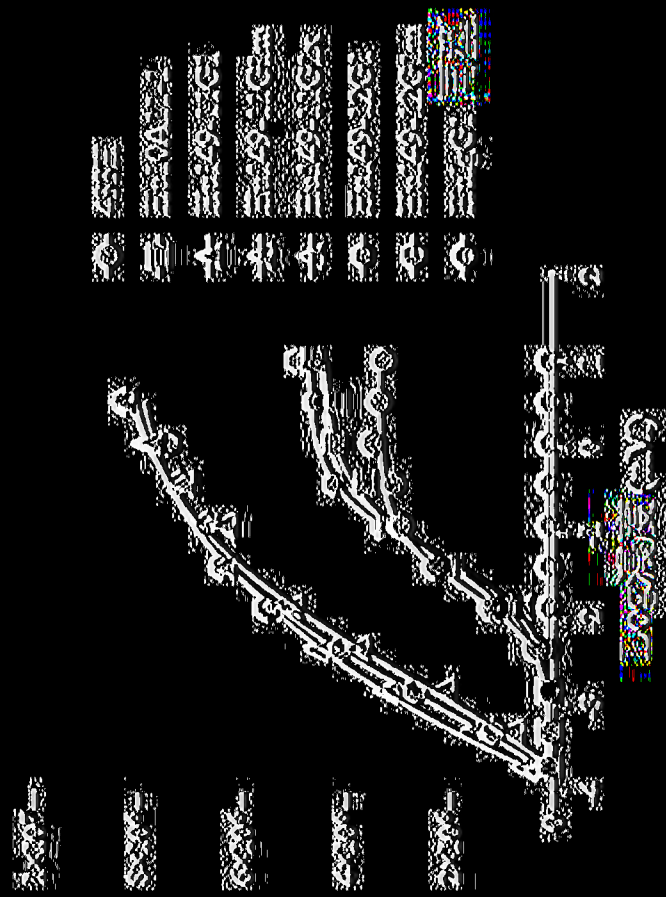
(圖 11B)



(圖 12A)

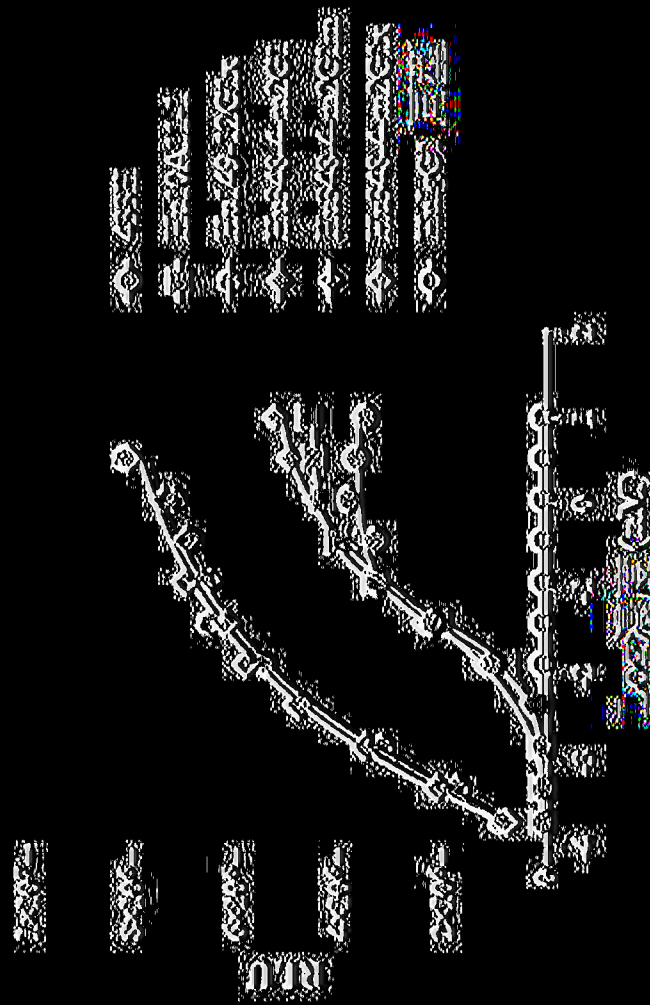


(圖 12B)

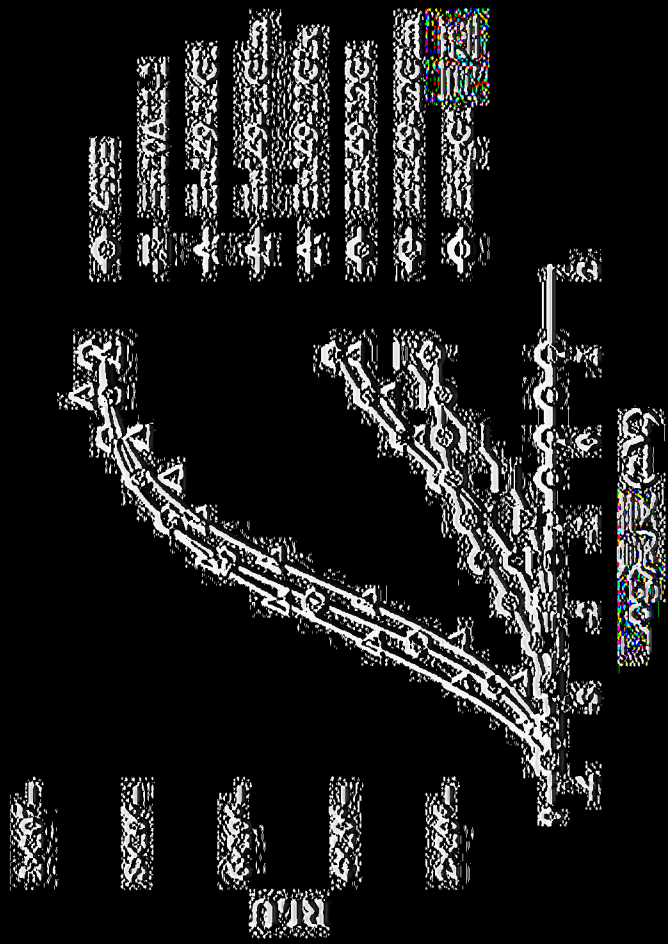


000

(圖 13A)



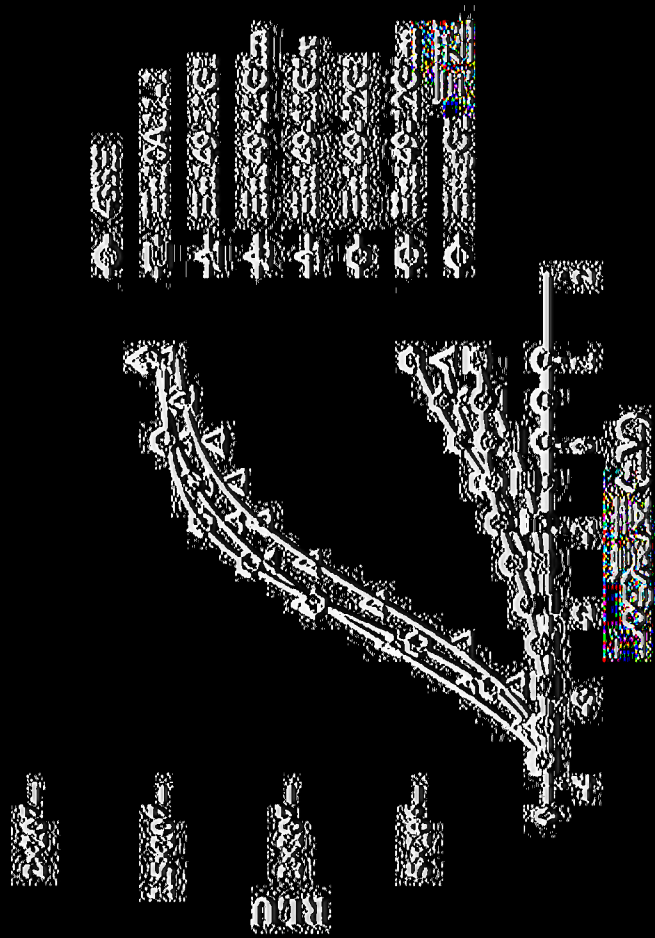
[(圖) 13B]



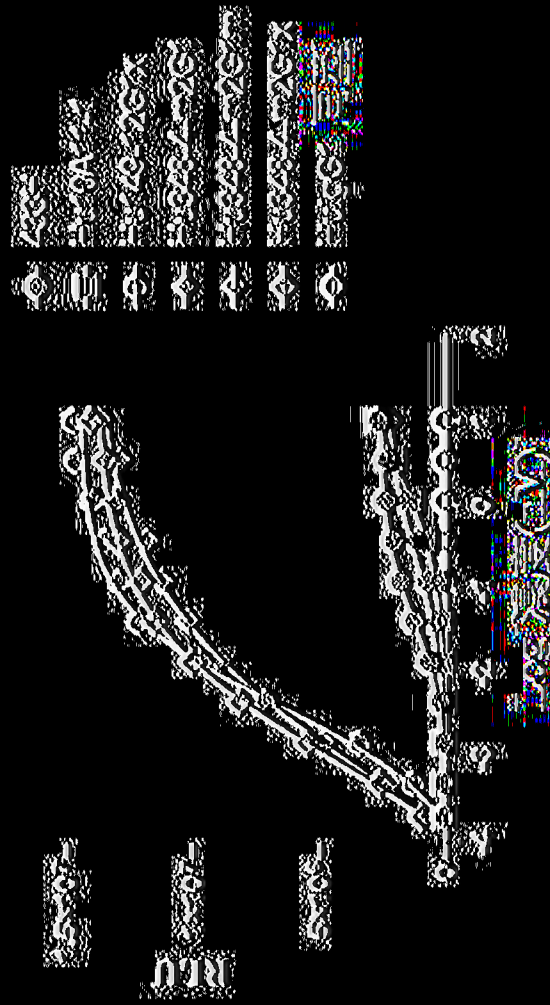
(圖 14A)



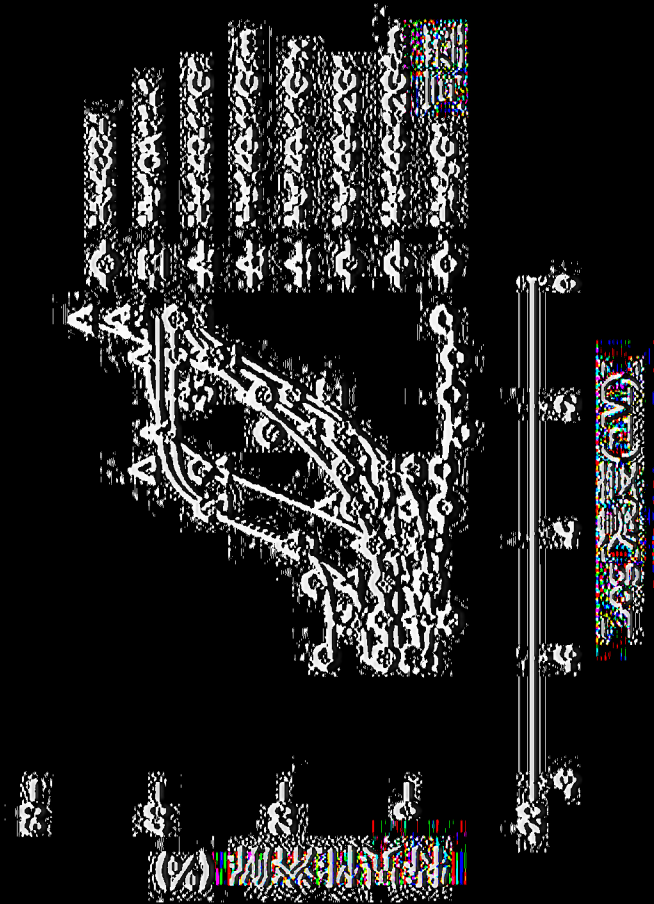
[(圖) 14B]



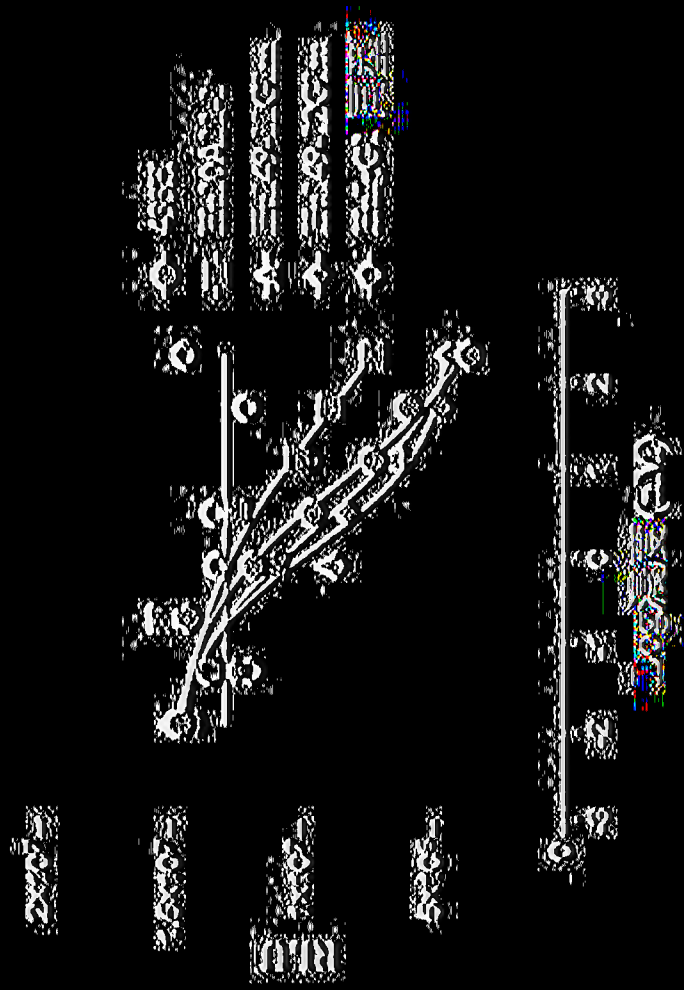
(圖 15A)



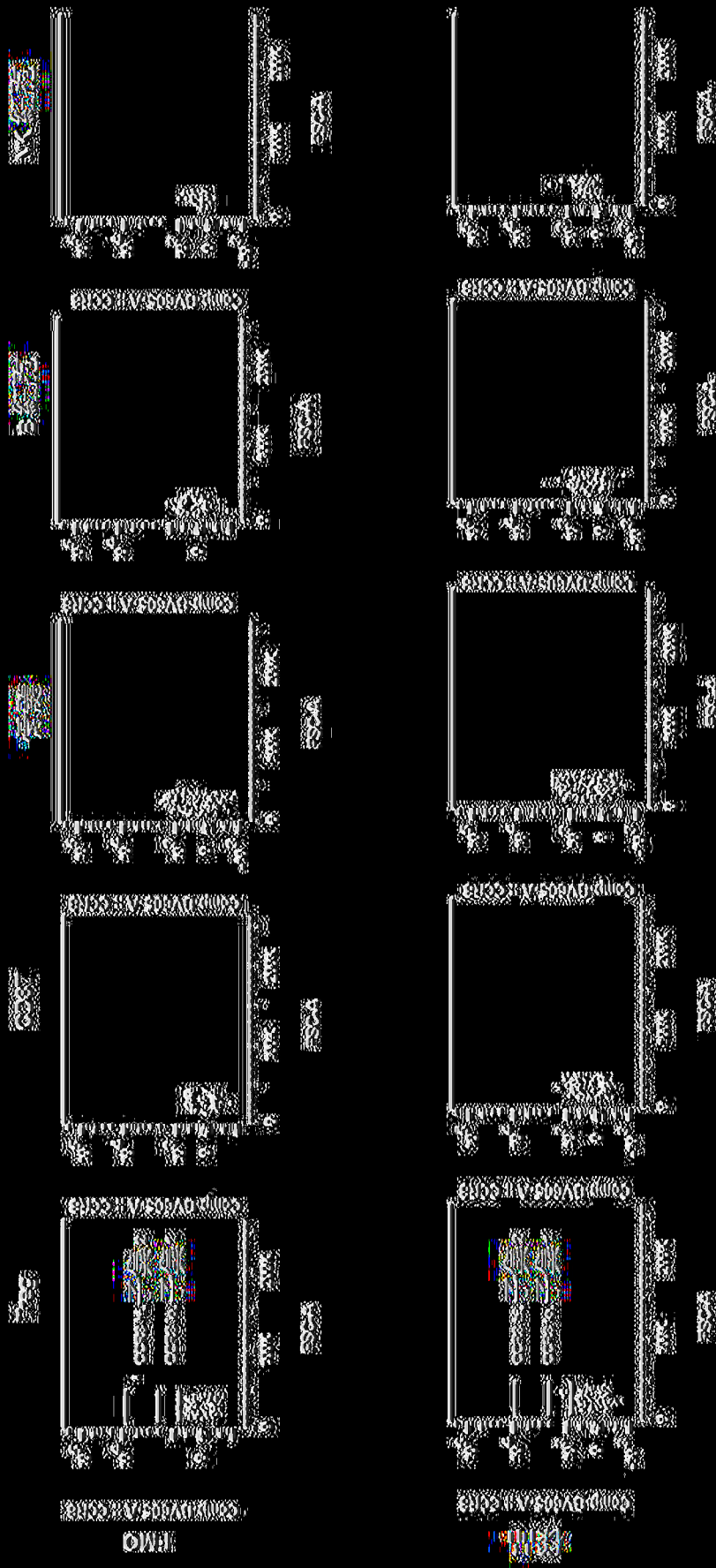
[(圖] 15B)



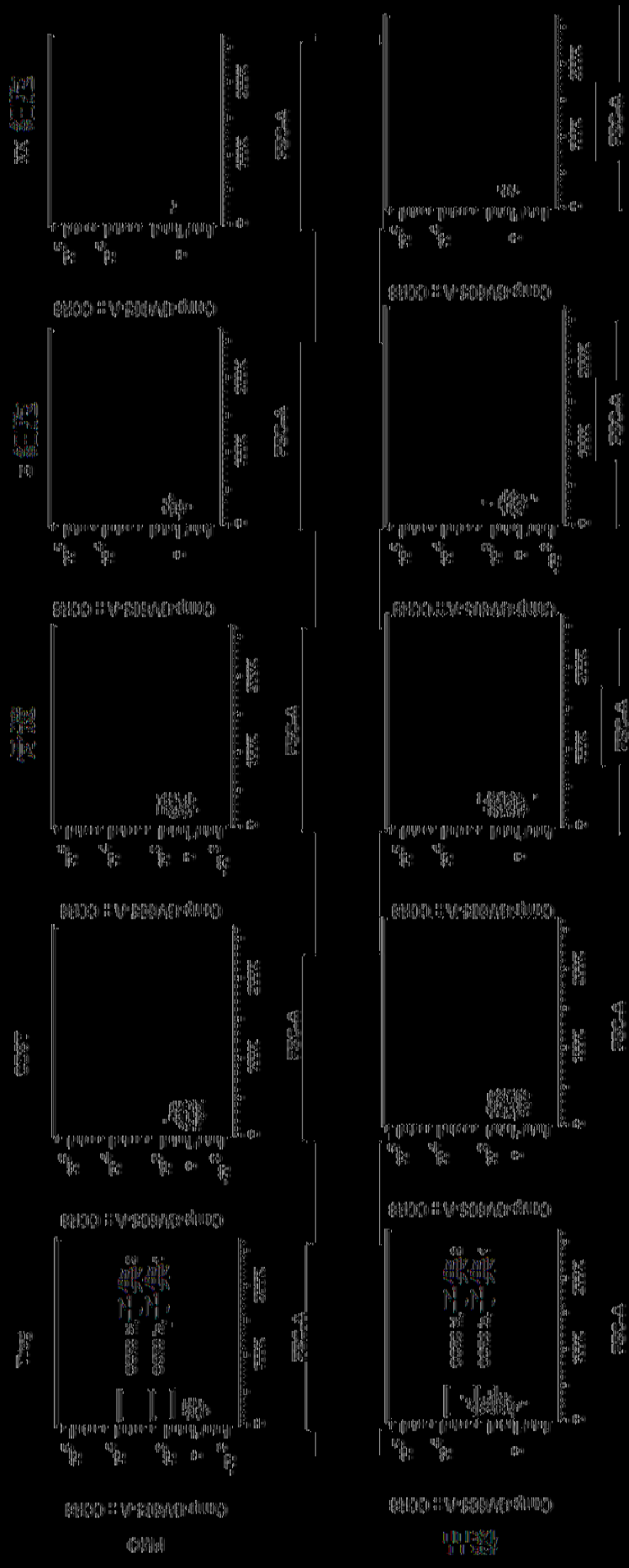
(圖 16A)



(圖 17A)



(圖 18)

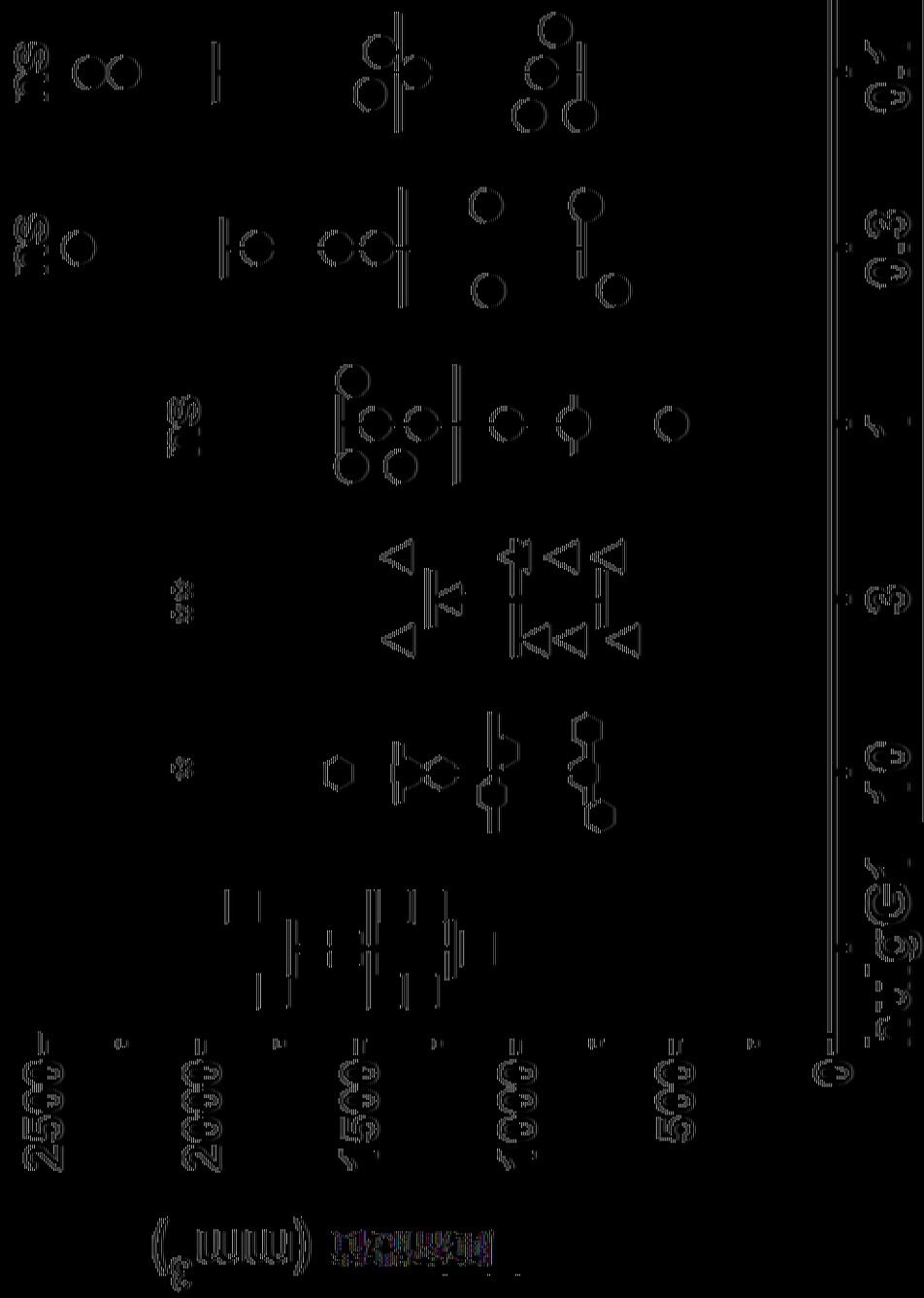


(19)



(圖 20)

WC 38 選擇標識，第 15 天
(C0038/八類)



(圖 21)

WIPO
PUBLISHED BY THE
WORLD INTELLECTUAL
PROPERTY ORGANIZATION
CHATELAINNE
11, RUE DE SARDEGNE
1202 GENEVE, SWITZERLAND
TEL: +41 (0)22 733 1900
FAX: +41 (0)22 733 1901
WWW.WIPO.ORG

