



(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 202504927 A

(43) 公開日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 01 日

---

(21) 申請案號：113121357 (22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 07 日

(51) Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)  
C12N15/13 (2006.01) A61P9/00 (2006.01)  
A61P3/00 (2006.01)

(30) 優先權：2023/06/08 中國大陸 2023106751484

(71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI  
PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)  
中國大陸  
大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI  
PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)  
中國大陸

(72) 發明人：應晗笑 YING, HANXIAO (CN)；石金平 SHI, JINPING (CN)；許迎霞 XU, YINGXIA  
(CN)；金薪盛 JIN, XINSHENG (CN)；李勛 LI, XUN (CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 277 頁

---

(54) 名稱

抗 NPR1 抗體及其醫藥用途

(57) 摘要

本揭露涉及抗 NPR1 抗體及其醫藥用途。

The present disclosure relates to anti-NPR1 antibody and the pharmaceutical use thereof.

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗 NPR1 抗體及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTI-NPR1 ANTIBODY AND THE  
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

### 【中文】

本揭露涉及抗 NPR1 抗體及其醫藥用途。

### 【英文】

The present disclosure relates to anti-NPR1 antibody and the pharmaceutical use thereof.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗 NPR1 抗體及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTI-NPR1 ANTIBODY AND THE  
PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【0001】 本申請要求 2023 年 06 月 08 日提交的中國專利申請 CN202310675148.4 的優先權。

### 【技術領域】

【0002】 本揭露屬生物技術領域，更具體地，本揭露涉及抗 NPR1 抗體及其醫藥用途。

### 【先前技術】

【0003】 這裡的陳述僅提供與本揭露有關的背景信息，而不必然地構成現有技術。

【0004】 利鈉肽系統(Natriuretic peptide system)對於腎臟、心血管、內分泌、神經和骨骼穩態方面發揮關鍵性作用。該系統由多肽配體與膜受體組成，多肽配體包括 ANP、BNP 與 CNP，膜受體包括 NPR1 (NPRA)、NPR2 (NPRB)與 NPR3 (NPRC)。其中 NPR1 主要表達在心臟、腎臟、肺、主動脈等，藉由與配體 ANP 或 BNP 相互作用，產生變構並激活下游鳥苷酸環化酶活性，催化胞內的三磷酸鳥苷(guanosine triphosphate, GTP)環化形成環磷酸鳥苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)，進一步激活

cGMP 依賴性蛋白激酶(蛋白激酶 G，protein G)，實現血管舒張，降血壓，排鈉利尿，抗心肌肥大與纖維化等生物學功能。因此，該通路的激活可用於心衰竭與高血壓的治療。

【0005】現有重組 ANP，BNP 已獲批並在中國，日本，美國上市，用於急性心衰的治療。該類型重組多肽對於降低血壓，緩解心衰症狀具有良好的效果，但對於再住院率與死亡率沒有顯著提升，可能與其本身 PK 較短，無法長期用藥相關，因此也未獲批用於慢性心衰適應症。

【0006】諾華與再生元分別開發了 NPR1 的激動劑抗體，其中再生元 REGN-5381(WO2020086406A2)處於二期心衰病人的安全性驗證臨床；而諾華的 XXB750 (WO2020250159A1)處於二期難治性高血壓的藥效臨床。

### 【發明內容】

【0007】本揭露提供一種抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，該重鏈可變區包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該輕鏈可變區包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 82、80、81 或 15 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 85、83、84 或 16 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 51、48、49、50、52 或 7 中任一序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含

SEQ ID NO : 56、53、54、55 或 8 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 68、66、67、69 或 11 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 74、70、71、72 或 12 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 78、76、77 或 13 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 79 或 14 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 58、59、60 或 9 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 61、62、63、64、65 或 10 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0008】 在一些實施方案中，如前所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51、48 或 52 中任一序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：68 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：74 或 70 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：78 或 76 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：58 或 9 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：61 或 10 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0009】 在一些實施方案中，如前所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：68 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：74 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：78 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：58 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：61 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0010】 在一些實施方案中，如前所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 51 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 68 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 74 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 78 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 79 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

**【0011】** 在一些實施方案中，如前所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 15 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 16 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 7 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 8 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 11 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 12 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 13 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 14 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 9 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0012】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的編號規則定義的。在一些實施方案中，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。在一些實施方案中，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 IMGT 編號規則定義的。在一些實施方案中，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 Chothia 編號規則定義的。在一些實施方案中，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2

和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 AbM 編號規則定義的。在一些實施方案中，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 Contact 編號規則定義的。

**【0013】** 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 45、17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 46 或 18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 73 或 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 75 或 36 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ

ID NO : 37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 57 或 24 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 28 的胺基酸序列。

【0014】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 22 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 20

的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：73 或 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：75 或 36 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：57 或 24 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列。

【0015】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42

的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列。

【0016】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 24 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 28 的胺基酸序列。

【0017】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 以及輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0018】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體或全人源抗體。在一些實施方案中，該抗體是嵌合抗體。在一些實施方案中，該抗體是人源化抗體。

【0019】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其包含人抗體的框架區(FR)。

【0020】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV1-46\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGJH6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、48I、69L、71V、73K、74P、75S、77P、78A、80I 和 81Q 組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV3-11\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ2\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 20Q、58V、60D、70S、71Y、77R 和 100A 組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸

序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、48I、69L、71V、73K、74P、75S、77P、78A、80I 和 81Q 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 20Q、58V、60D、70S、71Y、77R 和 100A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0021】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV3-21\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、44R、49A、87S 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV3-11\*01 或 IGKV1-39\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ4\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 4L、43S、45K、46R、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45、17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、44R、49A、87S 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選

自 4L、43S、45K、46R、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45、17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、44R、49A、87S 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 4L、43S、45K、46R、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0022】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV1-46\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、69L、71V、73K、74P、75S、77P 和 78A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV3-20\*02 或 6-21\*02 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ2\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 22K、42S、43S、49Y、57R 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、69L、71V、73K、74P、75S、77P 和 78A 組

成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：73 或 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 22K、42S、43S、49Y、57R 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0023】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV3-21\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、28S、29I、44R、49A 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV1-39\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ4\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 4L、43S、46R、47W 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：75 或 36 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、28S、29I、44R、49A 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 包含是未被取代的或選自 4L、43S、46R、47W 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0024】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV1-46\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1E、2A、3Y、28S、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV4-1\*01 或 1-39\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ2\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1N、4L、17Q、43P、46V、60A、68R 和 79E 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：57 或 24 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1E、2A、3Y、28S、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1N、4L、17Q、43P、46V、60A、68R 和 79E 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0025】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

- a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82、80 或 81，或與其具有至少 85% (例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85、83 或

84，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51、48、49、50 或 52，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56、53、54 或 55，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：68、66、67 或 69，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：74、70、71 或 72，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：78、76 或 77，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：79，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：58、59 或 60，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：61、62、63、64 或 65，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

f. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 15 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列, 和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 16 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列; 或

g. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 7 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列, 和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 8 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列; 或

h. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 11 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列, 和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 12 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列; 或

i. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 13 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列, 和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 14 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列; 或

j. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 9 , 或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)

序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：10，或與其具有至少 80%(例如至少 81%、83%、85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列。

【0026】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82、80 或 81，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85、83 或 84，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51、48、49、50 或 52，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56、53、54 或 55，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：68、66、67 或 69，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：74、70、71 或 72，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：78、76 或 77，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：79，或與其

具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：58、59 或 60，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：61、62、63、64 或 65，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列。

【0027】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82、80 或 81 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85、83 或 84 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51、48、49、50 或 52 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56、53、54 或 55 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：68、66、67 或 69 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：74、70、71 或 72 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：78、76 或 77 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：79 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：58、59 或 60 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：61、62、63、64 或 65 的胺基酸序列；或

f. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；或

g. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列；或

h. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列；或

i. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列；或

j. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列。

【0028】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 82、80 或 81 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 85、83 或 84 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 51、48、49、50 或 52 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 56、53、54 或 55 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 68、66、67 或 69 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 74、70、71 或 72 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 78、76 或 77 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 79 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 58、59 或 60 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、63、64 或 65 的胺基酸序列。

【0029】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 85 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 81 或 82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 84 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 51、49、50 或 52 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 56 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 68 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 74、70 或 71 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 67 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 70 或 71 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 78、76 或 77 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 79 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 58 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 59 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 60 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

f. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列；或

g. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列；或

h. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列；或

i. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列；或

j. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列。

【0030】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 85 的胺基酸序列。

【0031】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 51 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 56 的胺基酸序列。

【0032】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 68 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 74 的胺基酸序列。

【0033】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 78 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 79 的胺基酸序列。

【0034】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列。

【0035】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列。

【0036】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：12 的胺基酸序列。

【0037】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列。

【0038】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列。

【0039】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該抗 NPR1 抗體是抗體片段；在一些實施方案中，該抗體片段選自 Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【0040】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；在一些實施方案中，該重鏈恆定區為人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變體的重鏈恆定區；在一些實施方案中，該輕鏈恆定區為人  $\kappa$  或  $\lambda$  輕鏈恆定區；在一些實施方案中該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：86 或 43 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO：44 的胺基酸序列。

【0041】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO：89 或 127，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：90 或 128，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：110，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：111，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含與 SEQ ID NO：87、112、113 或 114 具有至少 85%(例如至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：88，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：102，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：103，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 99 或 122，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO : 100、123 或 124，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 106，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 107，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 101、125 或 126，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 47，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 108，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 109，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

e. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 115、116 或 117，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)

序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：118、119、120 或 121，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：104，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：105，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列。

【0042】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO：89 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：90 或 128 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：127 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：111 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含 SEQ ID NO：87、112、113 或 114 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：102 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：100、123 或 124 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 122 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 123 或 124 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 106 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 107 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 101、125 或 126 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 47 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 108 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 109 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 115 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 118、119、120 或 121 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 116 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 118、119、120 或 121 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 117 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 118、119、120 或 121 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO : 104 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 105 的胺基酸序列。

**【0043】** 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 89，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 90，或與其具有至少 85%(例如至

少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含與 SEQ ID NO:87 具有至少 85%(例如至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO:88，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO:99，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO:100，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO:101，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO:47，或與其具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列。

**【0044】** 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO:89 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO:90 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 87 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 88 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 99 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 100 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO : 101 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 47 的胺基酸序列。

【0045】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO : 89 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 90 的胺基酸序列。

【0046】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO : 87 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO : 88 的胺基酸序列。

【0047】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 89 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 90 所示。

【0048】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 87 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 88 所示。

【0049】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 99 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 100 所示。

【0050】 在一些具體的實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO: 101 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO: 47 所示。

【0051】 在一些實施方案中，本揭露還提供一種分離的抗 NPR1 抗體，其與前面任一項所述的抗 NPR1 抗體競爭性結合人 NPR1 或其表位。

【0052】 在一些實施方案中，本揭露所提供的抗 NPR1 抗體特異性結合至 hNPR1，而不與 NPR 家族其他成員 hNPR2 和/或 hNPR3 結合。

【0053】 在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，以小於 30 nM(例如小於 27 nM、小於 10 nM、小於 9 nM、小於 7 nM、小於 5 nM、小於 4 nM、小於 2 nM、小於 1.5 nM、小於 0.1 nM、小於 0.05 nM)的 EC<sub>50</sub> 值與人 NPR1 結合，該 EC<sub>50</sub> 值是藉由 ELISA 測量的。

【0054】 在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，在有無 10 nM ANP 的情況下，均能夠與 hNPR1 CHO-K1、cNPR1 CHO-K1 結合。

【0055】 在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，均能刺激 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP。

【0056】 在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體相比陽性抗體在發生內吞後的細胞上具有差異更小的 cGMP 產生。

【0057】 另一方面，本揭露提供一種醫藥組成物，其包含如上任一項所述的抗 NPR1 抗體以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑；在一些實施方案中，該醫藥組成物中還包含至少一種第二治療劑。

【0058】 在一些實施方案中，其中該醫藥組成物藉由皮下、靜脈內、皮內、腹膜內或肌內施用。

【0059】在另一個方面，本揭露還提供一種免疫偶聯物，其包含：如前任一項所述的抗 NPR1 抗體和效應分子，其中，該效應分子偶聯至該抗 NPR1 抗體；較佳地，該效應分子選自抗腫瘤劑、免疫調節劑、生物反應修飾劑、凝集素、細胞毒性藥物、發色團、螢光團、化學發光化合物、酶、金屬離子，以及其任何組合。

【0060】另一方面，本揭露提供分離的核酸，其編碼如上任一項所述的抗 NPR1 抗體。

【0061】另一方面，本揭露提供一種載體，其包含如上任一項所述的分離的核酸。

【0062】另一方面，本揭露提供一種宿主細胞，其包含如上任一項所述的分離的核酸。

【0063】另一方面，本揭露提供一種用於檢測樣品中的 NPR1 肽或其片段的方法，該方法包括將該樣品與前面任一項所述的抗 NPR1 抗體接觸，並檢測該抗 NPR1 抗體與該 NPR1 肽或其片段之間的複合物的存在；其中檢測到該複合物表明存在該 NPR1 肽或其片段。

【0064】另一方面，本揭露提供一種治療、預防或改善與 NPR1 相關的疾病或病症的方法，該方法包括向受試者施用如上任一項所述的抗 NPR1 抗體、或如上任一項所述的醫藥組成物、或如上任一項所述的免疫偶聯物。

【0065】另一方面，本揭露提供一種在製備用於治療、預防或改善與 NPR1 相關的疾病或病症的藥物中的用途，包括向受試者施用治療有效量

或預防有效量的如上任一項所述的抗 NPR1 抗體、或如上任一項所述的醫藥組成物、或如上任一項所述的免疫偶聯物。

【0066】 另一方面，本揭露提供一種用作藥物的如上任一項所述的抗 NPR1 抗體、或如上任一項所述的醫藥組成物、或如上任一項所述的免疫偶聯物。在一些實施方案中，該藥物用於治療、預防或改善與 NPR1 相關的疾病或病症。

【0067】 在一些實施方案中，如上任一項所述疾病或病症選自心衰竭，高血壓，周圍血管疾病，冠狀動脈疾病(CAD)，缺血性心臟病(IHD)，二尖瓣狹窄和返流，心絞痛，肥厚性心肌病(HCM)，糖尿病性心肌病，室上性和室性心律失常，心律不齊，房顫(AF)，新發房顫，復發性房顫，心臟纖維化，心房撲動，有害血管重塑，斑塊穩定，心肌梗死(MI)，子癇前症，肥胖症，腎衰竭，腎障礙，細胞因子釋放綜合症，慢性腎臟疾病，黃斑水腫，青光眼，中風，肺部疾病，肺纖維化，炎症，哮喘，骨骼生長失調，骨折，糖尿病和癌症。

【0068】 在一些實施方案中，如上任一項所述的心衰竭選自射血分數保留的心衰竭(HFpEF)，射血分數降低的心衰竭(HFrEF)，射血分數輕度降低的心衰竭(HFmrEF)，急性心肌梗死後心衰竭或急性代償性心衰竭；在一些實施方案中，如上任一項所述的心衰竭為射血分數保留的心衰竭(HFpEF)。

【0069】 在一些實施方案中，如上任一項所述的高血壓為難治性高血壓。

**【圖式簡單說明】**

**【0070】** 圖 1A 顯示抗 NPR1 抗體結合 hNPR1 抗原的 ELISA 實驗結果；

**【0071】** 圖 1B 顯示抗 NPR1 抗體結合 hNPR2 抗原的 ELISA 實驗結果；

**【0072】** 圖 1C 顯示抗 NPR1 抗體結合 hNPR3 抗原的 ELISA 實驗結果；

**【0073】** 圖 2 顯示抗 NPR1 抗體刺激 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 的實驗結果；

**【0074】** 圖 3 顯示抗 NPR1 抗體與 NPR1 結合內吞實驗結果；

**【0075】** 圖 4A 顯示 Hu102H4L6 抗體在內吞處理前後細胞中的刺激 cGMP 產生實驗結果；

**【0076】** 圖 4B 顯示 Hu140H5L5-11 抗體在內吞處理前後細胞中的刺激 cGMP 產生實驗結果；

**【0077】** 圖 5A 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的收縮壓的影響；

**【0078】** 圖 5B 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的舒張壓的影響；

**【0079】** 圖 5C 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的平均動脈壓的影響；

**【0080】** 圖 5D 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠心率的影響；

【0081】圖 5E 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的血漿中的 cGMP 濃度的影響；

【0082】圖 5F 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的尿液中的 cGMP 濃度的影響；

【0083】圖 5G 顯示給藥後 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的血漿中的終點血藥濃度；

【0084】圖 5H 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的血漿中平均 NT-proBNP 濃度；

【0085】圖 5I 顯示抗 NPR1 抗體對 ANGII 誘導的高血壓 hNPR1 純合子轉基因小鼠的尿液中鈉離子濃度的影響。

#### 【實施方式】

##### 術語

【0086】為了更容易理解本揭露，以下對某些技術和科學術語進行了描述。除非在本文中另有明確定義，本文使用的全部技術和科學術語具有與所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解的相同含義。

【0087】說明書和申請專利範圍中所用的單數形式“一個”、“一種”和“該”包括複數指代，除非上下文清楚表明並非如此。

【0088】除非上下文另外清楚要求，否則在專利說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為“包括但不僅限於”的意義，而不是排他性或窮舉性意義。

【0089】術語“細胞因子”是由一個細胞群體釋放的、作為細胞間介質作用於其它細胞的蛋白質的一般術語。這樣的細胞因子的例子包括淋巴因子、單核因子、趨化因子和傳統的多肽激素。示例性的細胞因子包括：mIL-2、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、CCL-2 和 IL-6。

【0090】術語“和/或”，意指包含“和”與“或”兩種含義。例如短語“A、B 和/或 C”旨在涵蓋以下方面中的每一個：A、B 和 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 和 C；A 和 B；B 和 C；A(單獨)；B(單獨)；和 C(單獨)。

【0091】本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 J. biol. Chem, 243, p3558(1968)中所述。

【0092】術語“NPR1”是指利鈉肽受體 1，也稱為心鈉肽受體 A 型 (ANP-A，ANPR-A 或 NPR-A)和鳥苷酸環化酶 A(GC-A)。術語“NPR1”指的是天然存在的 NPR1 蛋白質(例如但不限於其前體、成熟的、修飾的或剪接變體的形式)。人 NPR1 蛋白具有 SEQID NO：4 的胺基酸序列。來自非人物種(例如，小鼠、大鼠、猴、兔、狗、豬等等)的 NPR1 分子的胺基酸序列可得自公共資源，例如，食蟹猴 NPR1 蛋白 NCBI 號：XP-005541809.1；大鼠 NPR1 蛋白，Uniprot 號：P18910。儘管本文給出了具體的數據庫登錄號，但是所屬技術領域中具有通常知識者理解本文所指的 NPR1 也涵蓋其他數據庫或文獻中報導的對應序列。

【0093】術語“胺基酸”是指天然存在的和合成的胺基酸，以及以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基

酸，例如羥脯胺酸、 $\gamma$ -羧基谷胺酸和 O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構(即與氫、羧基、胺基和 R 基團結合的  $\alpha$  碳)的化合物，例如高絲胺酸、正亮胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。此類類似物具有修飾的 R 基團(例如，正亮胺酸)或修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指具有與胺基酸的一般化學結構不同的結構，但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的化學化合物。

【0094】術語“胺基酸突變”包括胺基酸取代(也稱胺基酸替換)、缺失、插入和修飾。可以進行取代、缺失、插入和修飾的任意組合來實現最終構建體，只要最終構建體擁有期望的特性，例如降低或對 Fc 受體的結合。胺基酸序列缺失和插入包括在多肽鏈的胺基端和/或羧基端的缺失和插入。具體的胺基酸突變可以是胺基酸取代。在一些實施方案中，胺基酸突變是非保守性的胺基酸取代，即將一個胺基酸用具有不同結構和/或化學特性的另一種胺基酸替換。胺基酸取代包括由非天然存在的胺基酸或由 20 種天然胺基酸的衍生物(例如 4-羥脯胺酸、3-甲基組胺酸、鳥胺酸、高絲胺酸、5-羥賴胺酸)替換。可以使用本領域中公知的遺傳或化學方法生成胺基酸突變。遺傳方法可以包括定點誘變、PCR，基因合成等。預計基因工程以外的改變胺基酸側鏈基團的方法，如化學修飾也可能是可用的。本文中可使用各種名稱來指示同一胺基酸突變。本文中，可採用位置+胺基酸殘基的方式表示特定位點的胺基酸殘基，例如 102S，表示在 102 位點上的胺基酸殘基為 S。C102S 則表示第 102 位點上的胺基酸殘基由原來的 C 突變為了 S。當

如請求項中以“位置+胺基酸殘基的方式”限定特點位點的殘基時，該位點的原始殘基不對保護範圍構成限制。

【0095】術語“抗體”以最廣義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，全長抗體和抗體片段(或抗原結合片段，或抗原結合部分)，只要它們展現出期望的抗原結合活性。

【0096】術語“天然抗體”指天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗體是約 150,000 道爾頓的異四聚糖蛋白，由二硫鍵結合的兩條輕鏈和兩條重鏈構成。從 N 至 C 端，每條重鏈具有一個可變區(VH，又稱作可變重域、重鏈可變區)，接著是重鏈恆定區，天然 IgG 重鏈恆定區通常含三個恆定域(CH1、CH2 和 CH3)。類似地，從 N 至 C 端，每條輕鏈具有一個可變區(VL，又稱作可變輕域，或輕鏈可變域)，接著是一個恆定輕域(輕鏈恆定區、CL)。

【0097】術語“全長抗體”、“完整抗體”和“全抗體”在本文可互換使用，指具有與天然抗體結構基本類似的結構或具有如本文所限定的 Fc 區的重鏈的抗體。天然完整抗體輕鏈包括輕鏈可變區 VL 及恆定區 CL，VL 處於輕鏈的胺基末端，輕鏈恆定區包括  $\kappa$  鏈及  $\lambda$  鏈；重鏈包括可變區 VH 及恆定區(CH1、CH2 及 CH3)，VH 處於重鏈的胺基末端，恆定區處於羧基末端，其中 CH3 最接近多肽的羧基末端，重鏈可屬任何同種型，包括 IgG(包括 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 亞型)、IgA(包括 IgA1 及 IgA2 亞型)、IgM 及 IgE。

【0098】術語抗體“可變區”或“可變域”指抗體重鏈或輕鏈中涉及抗體結合抗原的域。本文中，抗體重鏈可變區(VH)和輕鏈可變區(VL)各包含四個保守的框架區(FR)和三個互補決定區(CDR)。其中，術語“互補決定區”或“CDR”指可變結構域內主要促成與抗原結合的區域；“框架”或“FR”是指除CDR殘基之外的可變結構域殘基。VH包含3個CDR區：HCDR1、HCDR2和HCDR3；VL包含3個CDR區：LCDR1、LCDR2和LCDR3。每個VH和VL由從胺基末端(也稱N末端)排到羧基末端(也稱C末端)按以下順序排列的三個CDR和四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0099】可以藉由各種公知方案來確定CDR的胺基酸序列邊界，例如：“Kabat”編號規則(參見Kabat等(1991)，“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第5版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD)、“Chothia”編號規則、“ABM”編號規則、“contact”編號規則(參見Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001)和ImMunoGenTics(IMGIT)編號規則(Lefranc，M.P.等，Dev. Comp. Immunol.，27，55-77(2003)；Front Immunol. 2018 Oct 16；9:2278)等；各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域中具有通常知識者熟知的，示例性的，如下表1中所示。

表 1. CDR 編號系統之間的關係

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

【0100】除非另有說明，本揭露實施例中的可變區和 CDR 均適用“Kabat”編號規則。儘管在具體的實施方案中，採用了 Kabat 編號規則來限定胺基酸殘基，但是其他編號系統所對應技術方案將視為等同技術方案。

【0101】術語“抗體片段”指不同於完整抗體的分分子，其包含完整抗體的部分，該部分與完整抗體所結合的抗原相結合。抗體片段的實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、單域抗體、單鏈 Fab(scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體(例如 scFv)；以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0102】術語“Fc 區”或“片段可結晶區”用於定義抗體重鏈的 C 末端區域，包括天然 Fc 區和改造的 Fc 區。在一些實施方案中，Fc 區包含了相同或不同的兩個亞基。在一些實施方案中，人 IgG 重鏈的 Fc 區定義為從 Cys226 位置處的胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。用於本文所述抗體的合適 Fc 區包括人 IgG1、IgG2(IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4 的 Fc 區。在一些實施方案中，Fc 區的邊界還可以變化，例如缺失 Fc 區的 C

末端賴胺酸(根據 EU 編號系統的殘基 447)或缺失 Fc 區的 C 末端甘胺酸和賴胺酸(根據 EU 編號系統的殘基 446 和 447)。除非另有說明，Fc 區的編號規則為 EU 編號系統，又稱作 EU 索引。

【0103】術語“嵌合”抗體指抗體中的重和/或輕鏈的一部分自特定的來源或物種衍生，而重和/或輕鏈的剩餘部分自另外的不同來源或物種衍生的抗體。

【0104】術語“人源化”抗體是保留非人抗體的反應性，同時在人中具有較低免疫原性的抗體。例如，可以藉由保留非人 CDR 區並用其人對應物(即，恆定區以及可變區的框架區部分)替換抗體的其餘部分來實現。

【0105】術語“人抗體”、“全人抗體”、“完全人抗體”可以互換使用，意指可變區及恆定區是人序列的抗體。該術語涵蓋源自人基因但具有，例如，降低可能的免疫原性、增加親和力、消除可能會引起不期望的折疊的半胱胺酸或糖基化位點等序列已發生改變的抗體。該術語涵蓋這些在非人細胞(其可能會賦予不具人細胞特徵的糖基化)中重組產生的抗體。該術語亦涵蓋已在含有一些或所有人免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因座的轉基因小鼠中產生的抗體。人抗體的含義明確排除包含非人抗原結合殘基的人源化抗體。

【0106】術語“親和力”是指分子(例如，抗體)的單個結合部位與其結合配體(例如，抗原)之間非共價相互作用的總體的強度。除非另外指明，如本文所用，結合“親和力”是指內部結合親和力，其反映出結合對(例如，抗體與抗原)的成員之間 1:1 相互作用。分子 X 對其配體 Y 的親和力通常可以由解離常數(KD)表示。親和力可以藉由本領域已知的常規方法(包括本文所述的那些方法)測量。

【0107】如本文所使用的，術語“ $k_{\text{assoc}}$ ”或“ $k_a$ ”指特定抗體-抗原相互作用的締合速率，術語“ $k_{\text{dis}}$ ”或“ $k_d$ ”指特定抗體-抗原相互作用的解離速率。術語“ $K_D$ ”指解離常數，其獲得自  $k_d$  與  $k_a$  的比率(即  $k_d/k_a$ )並且表示為莫耳濃度(M)。可以使用本領域公知的方法測定抗體的  $K_D$  值。例如，使用生物傳感系統例如系統測量表面電漿共振(例如 Biacore)，或藉由溶液平衡滴定法(SET)測量溶液中的親和力。

【0108】術語“表面電漿共振”指的是藉由檢測生物傳感器基質內的蛋白質濃度的變化而分析實時相互作用的光學現象，例如，使用 BIAcore™ 系統(Biacore LifeSciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)。

【0109】術語“效應子功能”指那些可歸於抗體 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列突變的 Fc 區)且隨抗體同種型而變化的生物學活性。抗體效應子功能的例子包括但不限於：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、吞噬作用、細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調；和 B 細胞活化。

【0110】術語“單株抗體”指基本上均質的抗體的群，即在該群中包含的抗體分子的胺基酸序列是相同的，除了可能少量存在的天然突變以外。相比之下，多株抗體製劑通常包含在其可變結構域具有不同胺基酸序列的多種不同抗體，其通常特異性針對不同表位。“單株”表示從基本上均質的抗體群體獲得的抗體的特徵，並且不應解釋為要求藉由任何特定方法來生產抗體。在一些實施方案中，本揭露提供的抗體是單株抗體。

【0111】術語“抗原”是指能夠由諸如抗原結合蛋白(包括例如抗體)結合的分子或分子部分。抗原可具有一個或多個能夠與不同的抗原結合蛋白(例如抗體)相互作用的表位。

【0112】術語“表位”指能夠與抗體或其抗原結合片段特異性結合的抗原上的區域(area 或 region)。表位可以由連續胺基酸串(線性表位)形成或包含非連續胺基酸(構象表位)，例如因抗原的折疊(即藉由蛋白質性質的抗原的三級折疊)而變成空間接近。構象表位和線性表位的差別在於：在變性溶劑的存在下，抗體對構象表位的結合喪失。表位包含處於獨特空間構象的至少 3，至少 4，至少 5，至少 6，至少 7，或 8-10 個胺基酸。篩選結合特定表位的抗體(即那些結合相同表位的)可以使用本領域例行方法來進行，例如但不限於丙胺酸掃描、肽印跡、肽切割分析、表位切除、表位提取、抗原的化學修飾(見 Prot. Sci. 9(2000)487-496)、和交叉阻斷。

【0113】術語“能夠特異性結合”、“特異性結合”或“結合”是指相比其他抗原或表位，抗體能夠以更高的親和力結合至某個抗原或該抗原的表位。通常地，抗體以約  $1 \times 10^{-7} \text{M}$  或更小(例如約  $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-11} \text{M}$  或更小)的平衡解離常數(KD)結合抗原或抗原內的表位。在一些實施方案中，抗體與抗原結合的 KD 為該抗體結合至非特異性抗原(例如 BSA、酪蛋白)的 KD 的 10%或更低(例如 1%)。可使用已知的方法來測量 KD，例如藉由 BIACORE®表面電漿共振測定法所測量的。然而，特異性結合至抗原或抗原內的表位的抗體可能對其它相關的抗原具有交叉反應性，例如，對來自其它物種(同源)(諸如人或猴，例如食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)(*cynomolgus*, cyno)、黑猩猩(*Pan troglodytes*)(chimpanzee，

chimp)或狢猴(*Callithrix jacchus*)(common marmoset, marmoset))的相應抗原具有交叉反應性。

【0114】術語“不結合”是指抗體不能夠以上述特異性結合的方式結合至某個抗原或其表位。例如，當抗體以約  $1 \times 10^{-6} \text{M}$  或更大的平衡解離常數 (KD) 結合抗原或其表位。

【0115】術語“抗 NPR1 抗體”和“結合 NPR1 的抗體”是指能夠以足夠的親和力結合 NPR1 或其表位的抗體。

【0116】術語“激活型抗體”或“激動劑抗體”(或“增加或增強 NPR1 活性的抗體”或“穩定活化構象的抗體”)旨在指，該抗體與 NPR1 結合將導致激活 NPR1 的至少一種生物學活性。例如，本揭露的抗體在施用於有需要的受試者時可以降低平均動脈壓。

【0117】術語“抗體依賴性細胞的細胞毒性”、“抗體依賴性細胞介導的細胞毒性”或“ADCC”是誘導細胞死亡的機制，該機制依賴於抗體包被靶細胞與具有裂解活性的效應細胞(諸如自然殺傷細胞(NK)、單核細胞、巨噬細胞和中性粒細胞)經由效應細胞上表達的 Fc $\gamma$  受體(Fc $\gamma$ R)發生的相互作用。例如，NK 細胞表達 Fc $\gamma$ RIIIa，而單核細胞表達 Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII 和 Fc $\gamma$ RIIIa。本文提供的抗體的 ADCC 活性可使用體外測定，使用表達抗原的細胞作為靶細胞和 NK 細胞作為效應細胞進行評定。根據從裂解的細胞中釋放的標記物(例如放射性受質、螢光染料或天然胞內蛋白)來檢測細胞裂解。

【0118】術語“抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)”是指藉由吞噬細胞(諸如巨噬細胞或樹突狀細胞)的內化作用消除抗體包被的靶細胞的機制。

【0119】術語“補體依賴性細胞毒性”或“CDC”是指誘導細胞死亡的機制，其中靶結合抗體的Fc效應域結合並激活補體成分C1q，C1q繼而激活補體級聯，從而導致靶細胞死亡。補體的激活也可導致補體成分沉積在靶細胞表面上，這些補體成分藉由結合白細胞上的補體受體(例如，CR3)來促進CDC。

【0120】術語“ANGII”指血管緊張素II，是由血管緊張素I在血管緊張素轉化酶的作用下水解產生的多肽物質。血管平滑肌、腎上腺皮質球狀帶細胞以及腦的一些部位、心臟和腎臟器官的細胞上存在有血管緊張素受體。血管緊張素II與血管緊張素受體結合，引起相應的生理效應，包括①使全身微動脈、靜脈收縮，血壓升高，回心血量增多；②增加交感縮血管纖維遞質釋放量；③使交感縮血管中樞緊張；④刺激腎上腺合成和釋放醛固酮；⑤引起或增強渴覺、導致飲水行為。在一些實施方案中，使用ANGII造模，誘導小鼠血壓升高。在一些實施方案中，使用ANGII造模，誘導小鼠產生進行性心衰。

【0121】術語“核酸”在本文中可與術語“多核苷酸”互換使用，並且是指呈單鏈或雙鏈形式的脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或修飾的骨架殘基或連接的核酸，該核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的，具有與參考核酸相似的結合特性，並且以類似於參考核苷酸的方式代謝。此類類似物的實例包括但不限於硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。“分離的”核酸指已經與其天然環境的組分分開的核酸分子。分離的核酸包括在下述細胞中含有的核酸分子，該細胞通常含有該

核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置的染色體位置處。編碼多肽或融合蛋白的分離的核酸指編碼多肽或融合蛋白的一個或更多個核酸分子，包括在單一載體或分開的載體中的這樣的一個或更多個核酸分子，和存在於宿主細胞中一個或更多個位置的這樣的一個或更多個核酸分子。除非另有說明，否則特定的核酸序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體(例如，簡併密碼子取代)和互補序列以及明確指明的序列。具體地，如下詳述，簡併密碼子取代可以藉由產生如下序列而獲得，在這些序列中，一個或多個所選的(或全部)密碼子的第三位被混合鹼基和/或脫氧肌苷殘基取代。

【0122】術語“多肽”和“蛋白質”在本文中可互換使用，指胺基酸殘基的聚合物。該術語適用於胺基酸聚合物，其中一個或多個胺基酸殘基是相應天然存在的胺基酸的人工化學模擬物，以及適用於天然存在的胺基酸聚合物和非天然存在的胺基酸聚合物。除非另外說明，否則特定的多肽序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體。

【0123】術語序列“同一性”指兩條序列的胺基酸/核酸在等價位置相同的程度(百分比)；其中，當對兩條序列進行最佳比對時，必要時引入間隙，以獲取最大序列同一性百分比，且不將任何保守性取代視為序列同一性的一部分。為測定序列同一性百分比，比對可以藉由本領域技術已知的技術來實現，例如使用公開可得到的計算機軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2 或 Megalign(DNASTAR)軟體。所屬技術領域中具有通常知識者可確定適用於測量比對的參數，包括在所比較的序列全長上達成最大比對所需的任何算法。

【0124】術語“載體”意指能夠轉運與其連接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一種類型的載體是“質粒”，其是指環狀雙鏈 DNA 環，其中可以連附加的 DNA 區段。另一種類型的載體是病毒載體，例如腺相關病毒載體 (AAV 或 AAV2)，其中另外的 DNA 區段可以連接到病毒基因組中。某些載體能夠在引入它們的宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點的細菌載體和附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非附加型哺乳動物載體)可以在引入宿主細胞中後整合到宿主細胞的基因組中，從而與宿主基因組一起複製。術語“表達載體”或“表達構建體”是指可對宿主細胞進行轉化，且含有指導和/或控制(連同宿主細胞一起)與其可操作地連接的一個或多個異源編碼區的表達的核酸序列的載體。表達構建體可以包括但不限於影響或控制轉錄、轉譯且在存在內含子時影響與其可操作地連接的編碼區的 RNA 剪接的序列。

【0125】術語“宿主細胞”、“宿主細胞系”和“宿主細胞培養物”可互換使用，並且指已經導入外源核酸的細胞，包括此類細胞的後代。宿主細胞包括“轉化體”和“經轉化的細胞”，其包括原代的經轉化的細胞及自其衍生的後代，而不考慮傳代的次數。後代在核酸內容物上可以與親本細胞不完全相同，而是可以含有突變。本文中包括具有與在初始轉化細胞中篩選或選擇的相同功能或生物學活性的突變體後代。宿主細胞包括原核和真核宿主細胞，其中真核宿主細胞包括但不限於哺乳動物細胞、昆蟲細胞系植物細胞和真菌細胞。哺乳動物宿主細胞包括人、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬和倉鼠細胞，包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人肝細胞

癌細胞(例如, Hep G2)、A549 細胞、3T3 細胞和 HEK-293 細胞。真菌細胞包括酵母和絲狀真菌細胞, 包括例如巴氏畢赤酵母(*Pichia pastoris*)、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica*)、海藻畢赤酵母(*Pichia trehalophila*)、科克拉馬畢赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜狀畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、小畢赤酵母(*Pichia minuta*)(*Ogataea minuta*、*Pichia lindneri*)、仙人掌畢赤酵母(*Pichia opuntiae*)、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、柳畢赤酵母(*Pichia salictaria*)、蓋爾庫姆畢赤酵母(*Pichia guercuum*)、皮傑普畢赤酵母(*Pichia pijperi*)、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*)、畢赤酵母屬、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、麴黴屬、構巢麴黴(*Aspergillus nidulans*)、黑麴黴(*Aspergillus niger*)、米麴黴(*Aspergillus oryzae*)、裡氏木黴(*Trichoderma reesei*)、勒克氏菌(*Chrysosporium lucknowense*)、鐮刀菌屬(*Fusarium sp.*)、禾穀鐮刀菌(*Fusarium gramineum*)、菜鐮刀菌(*Fusarium venenatum*)、小立碗蘚(*Physcomitrella patens*)和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)。

【0126】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生, 該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。

【0127】 術語“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述的抗 NPR1 抗體與其他化學組分的混合物, 該其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。

【0128】術語“藥學上可接受的載體”指藥學配製劑中與活性成分不同的，且對受試者無毒的成分。藥學可接受載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0129】術語“受試者”或“個體”包括人類和非人類動物。非人動物包括所有脊椎動物(例如哺乳動物和非哺乳動物)例如非人靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非指出時，否則該術語“患者”或“受試者”在本文中可互換地使用。在某些實施方案中，個體或受試者是人。

【0130】“施用”或“給予”，當其應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。

【0131】術語“樣本”是指從受試者分離的類似流體、細胞、或組織的採集物，以及存在於受試者體內的流體、細胞或組織。示例性樣本為生物流體，諸如血液、血清和漿膜液、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液、淚液、排泄物、痰、分泌組織和器官的黏膜分泌物、陰道分泌物、腹水、胸膜、心包、腹膜、腹腔和其它體腔的流體、由支氣管灌洗液收集的流體、滑液、與受試者或生物來源接觸的液體溶液，例如細胞和器官培養基(包括細胞或器官條件培養基)、灌洗液等，組織活檢樣本、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物或細胞培養物。

【0132】“治療(treatment 或 treat)”和“處理”(及其語法變型)指試圖改變所治療個體的自然過程的臨床干預，並且可以為了預防或者在臨床病理學的過程期間實施。治療的期望效果包括但不限於預防疾病的發生或再發生，減輕症狀，減輕/減少疾病的任何直接或間接病理後果，預防轉移，降

低疾病進展速率，改善或減輕疾病狀態，和消退或改善的預後。在一些實施方案中，使用本揭露的抗體來延遲疾病的形成或減緩疾病的進展。

【0133】術語“復發(recurrence)”、“復發(relapse)”“復發(relapsed)”是指癌症或疾病在疾病消失的臨床評估之後的恢復。遠處癌轉移或局部復發的診斷可視為復發。

【0134】術語“難治性”或“抵抗性”是指對治療無反應的癌症或疾病。

【0135】“有效量”一般是足以降低症狀的嚴重程度及/或頻率、消除這些症狀及/或潛在病因、預防症狀及/或其潛在病因出現及/或改良或改善由疾病狀態引起或與其相關的損傷(例如肺病)的量。在一些實施例中，有效量是治療有效量或預防有效量。“治療有效量”是足以治療疾病狀態或症狀、尤其與該疾病狀態相關的狀態或症狀，或者以其他方式預防、阻礙、延遲或逆轉該疾病狀態或以任何方式與該疾病相關的任何其他不理想症狀的進展的量。“預防有效量”是當給予受試者時將具有預定預防效應，例如預防或延遲該疾病狀態的發作(或復發)，或者降低該疾病狀態或相關症狀的發作(或復發)可能性的量。完全治療或預防效未必在給予一個劑量之後便發生，可能在給予一系列劑量之後發生。因而，治療或預防有效量可以一次或多次給予的方式給予。“治療有效量”和“預防有效量”可取決於多種因素變化：諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及治療劑或治療劑組合在個體中引發期望的應答的能力。有效治療劑或治療劑組合的示例性指標包括例如患者改善的健康狀況。

### 本揭露的抗 NPR1 抗體

【0136】本揭露提供了抗 NPR1 抗體或其抗原結合片段，其具有諸多有利的特性，例如良好的治療活性、安全性、藥物代謝動力學特性和成藥性(如溶解度、黏度、純度和穩定性等)。

#### 示例性的抗 NPR1 抗體

【0137】本揭露的實施例揭露了抗體系列 102、127、128、135 和 140。以下以抗體 140 和 102 為例描述本揭露的抗體。

【0138】示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51、48 或 52 中任一序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0139】示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【0140】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45、17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 或 18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列。

【0141】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序

列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列。

【0142】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

該重鏈可變區的 HCDR1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：29 所示，HCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：40 所示，和 HCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：41 所示，和該輕鏈可變區的 LCDR1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：42 所示，LCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：33 所示，和 LCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：34 所示。

【0143】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列。

【0144】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，

該重鏈可變區的 HCDR1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：45 所示，HCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：46 所示，和 HCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：19 所示，和該輕鏈可變區的 LCDR1 的胺基酸序列如 SEQ

ID NO: 20 所示, LCDR2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示, 和 LCDR3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO: 22 所示。

【0145】 示例性的, 本揭露的抗 NPR1 抗體, 其為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體或全人源抗體。在一些實施方案中, 該抗體是嵌合抗體。在一些實施方案中, 該抗體是人源化抗體。

【0146】 示例性的, 本揭露的抗 NPR1 抗體, 其包含人抗體的框架區 (FR)。

【0147】 示例性的, 本揭露的抗 NPR1 抗體, 該重鏈可變區包含來源於 IGHV1-46\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4, 並且其是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、48I、69L、71V、73K、74P、75S、77P、78A、80I 和 81Q 組成的一個或多個胺基酸取代; 和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV3-11\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ2\*01 的 FR4, 並且其是未被取代的或包含選自 20Q、58V、60D、70S、71Y、77R 和 100A 組成的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中, 該抗 NPR1 抗體, 其中, 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 29 的胺基酸序列, HCDR2 包含 SEQ ID NO: 40 的胺基酸序列, 和 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 41 的胺基酸序列, 且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1E、40R、43R、48I、69L、71V、73K、74P、75S、77P、78A、80I 和 81Q 組成的一個或多個胺基酸取代; 和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 42 的胺基酸序列, LCDR2 包含 SEQ ID NO: 33 的胺基酸序列, 和 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列, 且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 20Q、58V、60D、70S、71Y、

77R 和 100A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0148】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，該重鏈可變區包含來源於 IGHV3-21\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、44R、49A、87S 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該輕鏈可變區包含來源於 IGKV3-11\*01 或 IGKV1-39\*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ4\*01 的 FR4，並且其是未被取代的或包含選自 4L、43S、45K、46R、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該抗 NPR1 抗體，其中，該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO:45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO:46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO:19 的胺基酸序列，且該重鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 1D、3K、9E、44R、49A、87S 和 93T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO:20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO:21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO:22 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區的 FR 是未被取代的或包含選自 4L、43S、45K、46R、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0149】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:82 具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:85 具有至少 85%(例如至

少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:51 具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:56 具有至少 85%(例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性的胺基酸序列。

【0150】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:85 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:51 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:56 的胺基酸序列。

【0151】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的胺基酸序列如 SEQ ID NO:82 所示，和該輕鏈可變區的胺基酸序列如 SEQ ID NO:85 所示；或

b. 該重鏈可變區的胺基酸序列如 SEQ ID NO:51 所示，和該輕鏈可變區的胺基酸序列如 SEQ ID NO:56 所示。

【0152】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其中，該抗 NPR1 抗體是抗體片段；在一些實施方案中，該抗體片段選自 Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【0153】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，其中，包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；在一些實施方案中，該重鏈恆定區為人 IgG1、IgG2、IgG3、

IgG4 或其變體的重鏈恆定區；在一些實施方案中，該輕鏈恆定區為人  $\kappa$  或  $\lambda$  輕鏈恆定區；在一些實施方案中該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO : 86 或 43 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO : 44 的胺基酸序列。

【0154】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含與 SEQ ID NO : 89 具有至少 85% (例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO : 90 具有至少 85% (例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含與 SEQ ID NO : 87 具有至少 85% (例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO : 88 具有至少 85% (例如至少 85%、87%、90%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列。

【0155】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗 NPR1 抗體，該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 89 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 90 所示；或

b. 該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 87 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO : 88 所示。

【0156】 示例性的，本揭露還提供一種分離的抗 NPR1 抗體，其與前面任一項所述的抗 NPR1 抗體競爭性結合人 NPR1 或其表位。

【0157】 示例性的，本揭露所提供的 NPR1 抗體特異性結合至 hNPR1 或其表位，而不與 NPR 家族其他成員 hNPR2 和/或 hNPR3 結合。

【0158】 示例性的，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，以小於 30 nM(例如小於 27 nM、小於 10 nM、小於 9 nM、小於 7 nM、小於 5 nM、小於 4 nM、小於 2 nM、小於 1.5 nM、小於 0.1 nM、小於 0.05 nM)的 EC50 值與人 NPR1 或其表位結合，該 EC50 值是藉由 ELISA 測量的。

【0159】 示例性的，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，在有無 10 nM ANP 的情況下，均能夠與 hNPR1 CHO-K1、cNPR1 CHO-K1 結合。

【0160】 示例性的，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，均能刺激表達 NPR1 的細胞(如 hNPR1-CHOK1 細胞)產生 cGMP。

【0161】 在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體相比陽性抗體在發生內吞後的細胞上具有差異更小的 cGMP 產生。

【0162】 示例性的，本揭露可以採用 NPR1<sup>+/+</sup> 人源化小鼠，藉由皮下種植 Ang II 誘導心衰伴隨高血壓模型，評價不同劑量的抗 NPR1 抗體的藥效。在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，預期能夠改善造模小鼠的 EDV(舒張末期容積)和 ESV(收縮末期容積)參數。在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，預期能夠降低左心室重量。在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，預期能夠顯著降低心臟指數(heart index=心臟重量/小鼠體重)。在一些實施方案中，本揭露所分離的抗 NPR1 抗體，預期能夠延緩造模小鼠的心肌纖維化，提高心臟功能。

【0163】 示例性的，本揭露的抗 NPR1 抗體比陽性抗體(尤其是 XX16 V)具有更好的藥物代謝動力學表現(例如更長的半衰期，更高的生物利用度，更好的吸收和更小的清除率)。

### 抗體結構

【0164】 在一些實施方案中，本文中提供的抗體是全長抗體。

【0165】 在一些實施方案中，本文中提供的抗體是抗體片段。

【0166】 在一些實施方案中，抗體片段是 Fab、Fab'、Fab'-SH 或 F(ab')<sub>2</sub> 片段，特別是 Fab 片段。“Fab”，其是由 VL、VH、CL 和 CH1 結構域組成的單價片段。“Fab 片段”可以是抗體經木瓜蛋白酶裂解產生的。“Fab”含有 VL、CL 以及 VH 和 CH1，還含有 CH1 和 CH2 結構域之間的區域，以使得在兩個 Fab' 片段的兩條重鏈之間可以形成鏈間二硫鍵，以形成 F(ab')<sub>2</sub> 分子。“Fab'-SH”是其中恆定區的半胱氨酸殘基具有游離巰基的 Fab' 片段。“F(ab')<sub>2</sub>”包含在鉸鏈區藉由二硫鍵連接的兩個 Fab 片段的二價片段。

【0167】 在另一些實施方案中，抗體片段是雙抗體，三抗體或四抗體。雙抗體是具有兩個抗原結合位點的抗體片段，該片段在同一條多肽鏈(VH-VL)中包含相連的 VH 和 VL。藉由使用過短的接頭使得同一條鏈上的兩個結構域之間不能配對，迫使這些結構域與另一條鏈的互補結構域配對，從而產生兩個抗原結合位點，兩個抗原可以是相同或不同的。

【0168】 在另一些實施方案中，抗體片段是單鏈 Fab 片段。“單鏈 Fab 片段”或“scFab”是由 VH，CH1，VL，CL 和接頭組成的多肽，其中該抗體域和該接頭在 N 端至 C 端方向具有以下順序之一：a) VH-CH1-接頭-VL-CL，b) VL-CL-接頭-VH-CH1，c) VH-CL-接頭-VL-CH1 或 d) VL-CH1-

接頭-VH-CL。在一些實施方案中，該接頭是具有至少 30 個胺基酸的多肽。在另一些實施方案中，該接頭是具有 32 至 50 個胺基酸之間的多肽。該單鏈 Fab 片段經由 CL 和 CH1 之間的天然二硫鍵而被穩定化。另外，藉由插入半胱胺酸殘基(例如在重鏈可變區中的位置 44 和輕鏈可變區中的位置 100，根據 Kabat 編號)產生鏈間二硫鍵，這些單鏈 Fab 分子可以進一步被穩定化。

【0169】 在另一些實施方案中，抗體片段是由抗體的單臂的 VH 和 VL 結構域組成的 Fv 片段。

【0170】 在另一些實施方案中，抗體片段是單鏈可變片段(scFv)。“scFv”是包含至少一個含有輕鏈可變區的抗體片段和至少一個含有重鏈可變區的抗體片段的融合蛋白，其中輕鏈可變區和重鏈可變區藉由短的柔性肽接頭連續連接，能夠表達為單鏈多肽，並且其中 scFv 保持其所源自的完整抗體的特異性。除非特別指出，否則在本文中 scFv 可以以任何一種順序具有 VL 和 VH 可變區，例如相對於多肽的 N 端和 C 端，scFv 可以包含 VL-接頭-VH 或可以包含 VH-接頭-VL。

【0171】 在另一些實施方案中，抗體片段是 dsFv，dsFv 是藉由將其中每個 VH 和 VL 中的一個胺基酸殘基被半胱胺酸殘基取代的多肽經由半胱胺酸殘基之間的二硫鍵相連而獲得的。可以按照已知方法(Protein Engineering.7:697(1994))基於抗體的三維結構預測來選擇被半胱胺酸殘基取代的胺基酸殘基。

【0172】 在另一些實施方案中，抗體片段是單域抗體(dAb)。單域抗體是包含抗體的整個或部分重鏈可變域或整個或部分輕鏈可變域的抗體片段。

【0173】 在一些實施方案中，本文中提供的抗體是嵌合抗體。在一些實施方案中，嵌合抗體包含非人可變區(例如自小鼠、大鼠、倉鼠、家兔、或非人靈長類，諸如猴衍生的可變區)和人恆定區。在一些實施方案中，嵌合抗體是“類轉換的”抗體，其中類或亞類已經自親本抗體的類或亞類改變。

【0174】 在一些實施方案中，抗體是人源化抗體。通常，將非人抗體藉由人源化以降低對人的免疫原性，同時保留親本非人抗體的特異性和親和力。一般地，人源化抗體包含一個或多個可變區，其中 CDR 或其部分衍生自非人抗體，而 FR 或其部分衍生自人抗體。視需要地，人源化抗體還會包含人恆定區的一部分。在一些實施方案中，可將人源化抗體中的一些 FR 殘基用來自非人抗體(例如提供 CDR 序列的抗體)的相應殘基替代。

【0175】 人源化抗體及其生成方法綜述於如 Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)，並且進一步記載於如 Riechmann 等，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利 No.5,821,337, 7,527,791, 6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等，*Methods* 36:25-34 (2005)(描述了特異性決定區(SDR)嫁接)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了“再表面”(resurfacing))；Dall'Acqua 等，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了“FR

改組”)；和 Osbourn 等，*Methods* 36:61-68 (2005)和 Klimka 等，*Br. J. Cancer* 83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的“引導選擇”方法)。

【0176】可以用於人源化的人框架區包括但不限於：使用“最佳擬合 (best-fit)”方法選擇的框架區(見例如 Sims 等，*J.Immunol.* 151:2296 (1993))；衍生自輕鏈可變區或重鏈可變區的特定亞組的人抗體的共有序列的框架區(見例如 Carter 等 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；和 Presta 等，*J.Immunol.*, 151:2623 (1993))；人成熟的(體細胞突變的)框架區或人種系框架區(見例如 Almagro and Fransson, *Front.Biosci.* 13:1619-1633 (2008) )；和藉由篩選 FR 文庫獲得的框架區(見例如 Baca 等，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 和 Rosok 等，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

### 抗 NPR1 抗體的變體

【0177】在某些實施方案中，涵蓋本文中提供的抗 NPR1 抗體的胺基酸序列變體。例如，可以期望改善抗體的結合親和力和/或其它生物學特性。可以藉由將合適的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或者藉由肽合成來製備抗體的胺基酸序列變體。此類修飾包括例如對抗 NPR1 抗體的胺基酸序列內的殘基的刪除、和/或插入、和/或取代。可以進行刪除、插入、和取代的任何組合以得到最終的構建體，只要最終的構建體擁有期望的特徵，例如抗原結合特性。

### 取代、插入、和刪除變體

【0178】在某些實施方案中，提供了具有一處或多處胺基酸取代的抗體變體。取代誘變感興趣的位點包括 CDR 和 FR。保守取代在表 2 中在“較

佳的取代”的標題下顯示。更實質的變化在表 2 中在“示例性取代”的標題下提供，並且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步描述的。可以將胺基酸取代引入感興趣的抗體中，並且對產物篩選期望的活性，例如保留/改善的抗原結合，降低的免疫原性，或改善的 ADCC 或 CDC。

表 2. 胺基酸的取代

原始殘基	示例性取代	較佳的取代
Ala(A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg(R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn(N)	Gln ; His ; Asp,Lys ; Arg	Gln
Asp(D)	Glu ; Asn	Glu
Cys(C)	Ser ; Ala	Ser
Gln(Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu(E)	Asp ; Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile(I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正亮胺酸	Leu
Leu(L)	正亮胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys(K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met(M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe(F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Ser	Ser
Trp(W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val(V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正亮胺酸	Leu

【0179】依照常見的側鏈特性，胺基酸可以如下分組：

- (1) 疏水性的：正亮胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；
- (2) 中性，親水性的：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；
- (3) 酸性的：Asp，Glu；
- (4) 鹼性的：His，Lys，Arg；
- (5) 影響鏈取向的殘基：Gly，Pro；
- (6) 芳香族的：Trp，Tyr，Phe。

【0180】非保守取代會需要用這些類別之一的成員替換另一個類別的成員。

【0181】一類取代變體涉及取代親本抗體(例如人源化或人抗體)的一個或多個 CDR 殘基。一般地，經選擇用於進一步研究的所得變體相對於親本抗體會具有某些生物學特性(例如升高的親和力，降低的免疫原性)的改變(例如改善)，和/或會基本上保留親本抗體的某些生物學特性。一種示例性的取代變體是親和力成熟的抗體，可以例如使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術(如本文所述的那些技術)，便利地產生該抗體。簡言之，將一個或多個 CDR 殘基突變，並將變體抗體在噬菌體上展示，並對其篩選特定的生物學活性(例如結合親和力)。可以對 CDR 做出改變(例如取代)，例如以改善抗體親和力。可以對 CDR“熱點”，即在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的密碼子所編碼的殘基，和/或接觸抗原的殘基做出此類改變，同時對所得的變體 VH 或 VL 測試結合親和力。在親和力成熟的一些實施方案中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組、或寡核苷酸指導的誘變)的任一種，將多樣性引入所選擇用於成熟的可變基因中。然後，創建次級文

庫。然後，篩選文庫以鑑定具有期望的親和力的任何抗體變體。另一種引入多樣性的方法涉及 CDR 定向的方法，其中將幾個 CDR 殘基(例如一次 4-6 個殘基)隨機化。可以例如使用丙胺酸掃描誘變或建模來特異性鑑定涉及抗原結合的 CDR 殘基。特別地，經常靶向 HCDR3 和 LCDR3。

**【0182】** 在一些實施方案中，取代、插入或缺失可以在一個或多個 CDR 內發生，只要此類變化不實質性降低抗體結合抗原的能力。例如，可以對 CDR 做出保守變化(例如保守取代，如本文中提供的)，其不實質性降低結合親和力。此類變化可以例如在 CDR 中的抗原接觸殘基外部。在上文提供的變體 VH 和 VL 序列的一些實施方案中，每個 CDR 是未改變的，或者含有不超過 1、2 或 3 處胺基酸取代。

**【0183】** 一種可用於鑑定抗體中可以作為誘變靶位的殘基或區域的方法稱作“丙胺酸掃描誘變”。在這種方法中，鑑定一個殘基或靶殘基組(例如帶電荷的殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並且用中性或帶負電荷的胺基酸(例如，Ala 或聚丙胺酸)替換以確定該抗體與抗原的相互作用是否受影響。可以在對初始取代顯示功能敏感性的胺基酸位置引入進一步的取代。此外，可藉由研究抗原-抗體複合物的晶體結構來鑑定抗體與抗原間的接觸點。這些接觸殘基及鄰近殘基可以作為取代候選物被打靶或消除。可以篩選變體以確定它們是否含有期望的特性。

**【0184】** 胺基酸序列插入包括長度範圍為 1 個殘基至含有 100 或更多個殘基的多肽的胺基和/或羧基端融合，和單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的例子包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的

其它插入變體包括抗體的 N 或 C 端與酶或延長抗體的血清半衰期的多肽的融合物。

### 重組方法

【0185】 抗 NPR1 抗體可以使用重組方法來產生。對於這些方法，提供編碼抗 NPR1 抗體的一個或更多個分離的核酸。

【0186】 在一些實施方案中，本揭露提供了編碼如前所述的抗 NPR1 抗體的分離的核酸。此類核酸可以給自獨立的編碼前述的任一多肽鏈。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的一種或多種載體(例如表達載體)。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的宿主細胞。在一些實施方案中，提供製備多肽或融合蛋白的方法，其中該方法包括，在適合表達的條件下，培養包含編碼該多肽或融合蛋白的核酸的宿主細胞，如上文所提供的，和視需要地從宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗 NPR1 抗體。

【0187】 為了重組產生抗 NPR1 抗體，將編碼蛋白的核酸分離並插入一個或更多個載體中，用於在宿主細胞中進一步選殖和/或表達。此類核酸可以使用常規程序容易地分離和測序，或者藉由重組方法產生或藉由化學合成獲得。

【0188】 用於選殖或表達編碼抗 NPR1 抗體的載體的適當宿主細胞包括本文描述的原核或真核細胞。例如，可在細菌中產生，特別是當不需要糖基化和 Fc 效應子功能時。在表達後，可以在可溶級分中從細菌細胞糊狀物分離，並且可進一步純化。

【0189】 除了原核生物以外，真核微生物諸如絲狀真菌或酵母也是用於編碼融合蛋白的載體的合適的選殖或表達宿主，包括真菌和酵母菌株。

適於表達融合蛋白的合適的宿主細胞也可源自多細胞生物體(無脊椎動物和脊椎動物)；無脊椎動物細胞的例子包括植物和昆蟲細胞。已經鑑定了許多杆狀病毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，特別是用於草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞的轉染；還可利用植物細胞培養物作為宿主，例如 US5959177、US 6040498、US6420548、US 7125978 和 US6417429；也可將脊椎動物細胞用作宿主，例如適應於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。適宜的哺乳動物宿主細胞系的其它例子是經 SV40 轉化的猴腎 CV1 系(COS-7)；人胚腎系(293 或 293T 細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞托利(sertoli)細胞(TM4 細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；水牛鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL3A)；人肺細胞(W138)；人肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞；MRC 5 細胞；和 FS4 細胞。其它適宜的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR-CHO 細胞；以及骨髓瘤細胞系，如 Y0、NS0 和 Sp2/0。關於適合產生抗體的某些哺乳動物宿主細胞系的綜述參見例如 Yazaki, P.和 Wu, A.M., *Methods in Molecular Biology*, Vol.248, Lo, B.K.C.(編), Humana Press, Totowa, NJ (2004), 第 255-268 頁。

## 測定

【0190】 本文提供的抗 NPR1 抗體可以藉由本領域已知的多種測定法對其物理/化學特徵和/或生物學活性進行鑑定、篩選或表徵。在一個方面中，例如藉由已知方法如 ELISA、蛋白印跡法等，測試本揭露的抗 NPR1 抗體的活性。

## 治療方法與施用途徑

【0191】本揭露提供的任何抗 NPR1 抗體可用於治療方法。在又一個方面，本揭露提供的抗 NPR1 抗體在藥物的製造或製備中的用途。在一些實施方案中，該疾病是與 NPR1 相關的疾病或病症。在一些實施方案中，該疾病或病症選自心衰竭，高血壓，周圍血管疾病，冠狀動脈疾病(CAD)，缺血性心臟病(IHD)，二尖瓣狹窄和返流，心絞痛，肥厚性心肌病(HCM)，糖尿病性心肌病，室上性和室性心律失常，心律不齊，房顫(AF)，新發房顫，復發性房顫，心臟纖維化，心房撲動，有害血管重塑，斑塊穩定，心肌梗死(MI)，子癇前症，肥胖症，腎衰竭，腎障礙，細胞因子釋放綜合症，慢性腎臟疾病，黃斑水腫，青光眼，中風，肺部疾病，肺纖維化，炎症，哮喘，骨骼生長失調，骨折，糖尿病和癌症；在一些實施方案中，如上任一項所述的心衰竭選自射血分數保留的心衰竭(HFpEF)，射血分數降低的心衰竭(HFrEF)，射血分數輕度降低的心衰竭(HFmrEF)，急性心肌梗死後心衰竭或急性代償性心衰竭；在一些實施方案中，如上任一項所述的高血壓為難治性高血壓；在一些實施方案中，如上任一項所述的心衰竭為射血分數保留的心衰竭(HFpEF)。

【0192】在又一個的方面，提供包含該抗 NPR1 抗體的醫藥組成物，例如，其用於以上任何製藥用途或治療方法。在一些實施方案中，醫藥組成物包含本文提供的任何抗 NPR1 抗體或其抗原結合片段和藥學上可接受的載體。在另一些實施方案中，醫藥組成物還包含至少一種另外的治療劑。

【0193】本揭露的抗 NPR1 抗體可單獨使用或與其他試劑聯合用於治療。例如，本揭露的抗體可與至少一種另外的治療劑共同施用。

【0194】本揭露的抗 NPR1 抗體(和任何另外的治療劑)可藉由任何合適的手段施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要局部治療，則病灶內施用。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。給藥可以藉由任何適當的途徑，例如，藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，這部分取決於施用是短期的還是長期的。本文考慮多種給藥時間方案，包括但不限於，單次或在多個時間點多次施用，推注施用和脈衝輸注。

【0195】本揭露的抗 NPR1 抗體將以符合良好醫療實踐的方式配製、給藥和施用。在此背景下考慮的因素包括所治療的具體病症、所治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床狀況、病症的起因、試劑的遞送部位、施用方法、施用時間安排以及醫學從業者已知的其他因素。抗 NPR1 抗體可以與或不與目前用於預防或治療該病症的一種或更多種試劑一起配製。此類其它試劑的有效量取決於醫藥組成物中存在的量、病症或治療的類型以及其它因素。這些通常以與本文所述相同的劑量和施用路徑使用，或以本文所述劑量的約 1 至 99% 使用，或以其它劑量使用，並藉由經驗/臨床確定為合適的任何途徑使用。

【0196】為了預防或治療疾病，本揭露的抗 NPR1 抗體(當單獨使用或與一種或更多種其他另外的治療劑組合使用時)的適當的劑量將取決於待治療的疾病的類型，治療分子的類型，疾病的嚴重性和病程，是為預防還是治療目的施用，之前的治療，患者的臨床病史和對治療分子的響應，和主治醫師的判斷。治療分子恰當地以一次或經過一系列治療施用於患者。

## 製品

【0197】 在本揭露的另一方面中，提供一種製品(如藥盒)，該製品包含可用於治療、預防和/或診斷上述病症的材料。該製品包含容器和在容器上或與容器聯合的標籤或包裝插頁(package insert)。合適的容器包括，例如，瓶子、管形瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以自各種材料諸如玻璃或塑料形成。容器裝有單獨或與另一種組成物組合有效治療，預防和/或診斷疾患的組成物，並且可具有無菌的存取口(例如，容器可以是具有由皮下注射針可刺穿的塞子的靜脈內溶液袋或管形瓶)。組成物中的至少一種活性試劑是本揭露的抗 NPR1 抗體。標籤或包裝插頁指示使用該組成物是來治療選擇的病況。此外，製品可以包含：(a) 其中裝有組成物的第一容器，其中該組成物包含本揭露的抗 NPR1 抗體；和 (b) 其中裝有組成物的第二容器，其中該組成物包含另外的治療劑。本揭露的該實施方案中的製品可進一步包含包裝插頁，該包裝插頁指示該組成物可以用於治療特定病況。備選地，或另外地，製品可進一步包含第二(或第三)容器，該第二(或第三)容器包含藥學上可接受的緩衝液。從商業和用戶立場，它可進一步包括所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、濾器、針頭和注射器。

【0198】 以下結合實施例和測試例進一步描述本揭露，但這些實施例和測試例並非限制著本揭露的範圍。本揭露實施例或測試例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，如冷泉港的抗體技術實驗手冊，分子選殖手冊；或按照原料或商品製造廠商所建議的條件；未註明具體來源的試劑材料，為市場購買獲得。

## 實施例

### 實施例 1：NPR1 抗原的製備

【0199】以 UniProt 或 NCBI NPR1 抗原(人 NPR1 蛋白，Uniprot 號：P16066，食蟹猴 NPR1 蛋白 NCBI 號：XP-005541809.1，大鼠 NPR1 蛋白，Uniprot 號：P18910)作為 NPR1 的模板，設計本揭露使用的抗原及檢測用蛋白的胺基酸序列，可選的在 NPR1 蛋白基礎上添加融合標籤如 hFc 等。選殖到 pTT5 載體上(Biovector，CAT#102762)，在 CHO 細胞中瞬轉表達，純化，獲得本揭露抗原及檢測用蛋白。

【0200】人 NPR1 蛋白胞外域與 Human-IgG1-Fc 融合蛋白(簡寫：hNPR1-hFc)序列，作為免疫抗原：

GNLTVAVVLPLANTSYPWSWARVGPVELALAQVKARPDLLPG  
 WTVRTVLGSSSENALGVCSDTAAPLAAVDLKWEHNPAVFLGPGCVYA  
 AAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGDF  
 VAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRLNITV  
 DHLEFAEDDLSHYTRLLRTMPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGL  
 CGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPWERGQDVSARQAFQAA  
 KIITYKDPDNPEYLEFLKQLKHLAYEQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGL  
 LLYIQAVTETLAHGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVGTGYLKIDSSGDR  
 ETDFSLWMDPENGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPP  
 DIPKCGFDNEDPACNQDHLSTLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 1

【0201】 註釋：下劃線部分為 Human-IgG1-Fc 部分，無下劃線部分為人 NPR1 蛋白胞外域。

【0202】 食蟹猴 NPR1 蛋白胞外域與 Human-IgG1-Fc 融合蛋白(簡寫：cNPR1-hFc)序列，作為免疫抗原：

GNLTVAVVLPLANTSYPWSWARVGPVELALARVKARPDLLPG  
 WTVRTVLGSSSENALGVCSDTAAPLA AVDLKWEHNPA AFLGPGCVYA  
 AAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALTRAGPSYAKLGDF  
 VAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFLEGLFMRVRDRLNITV  
 DHLEFAEDDL SHYTRLLRTMPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGL  
 CGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSARQAFQAA  
 KIITYKEPDNPEYLEFLKQLKHLAREQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGL  
 LLYIQAVTETLAHGGTVTDGENITQRMWNR SFQGVTGYLKIDSSGDR  
 ETDFSLWDM DPETGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPPD  
 IPKCGFDNEDPACNQDHLSTLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF  
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 2

【0203】 註釋：下劃線部分為 Human-IgG1-Fc 部分，無下劃線部分為食蟹猴 NPR1 蛋白胞外域。

【0204】 大鼠(*Rattus norvegicus*)NPR1 蛋白胞外域與 Human-IgG1-Fc 融合蛋白(簡寫：rNPR1-hFc)序列，作為免疫抗原：

SDLTVAVVLPLTNTSYPWSWARVGPVELALARVKARPDLLPGW  
 TVRMVLGSSENAAGVCSDTAAPLA AVDLKWEHSPAVFLGPGCVYSA  
 APVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTRTGPSHVKLGDFV  
 TALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVEGLYMRVRERLNITVN  
 HQEFVEGDPDHYPKLLRAVRRKGRVIYICSSPDAFRNLMLLALNAGL  
 TGEDYVFFHLDVFGQSLKSAQGLVPQKPWERGDGQDRSARQAFQAA  
 KIITYKEPDNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTVEDGLKNIIPASFHDGLL  
 LYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVGTGYLKIDRNGDR  
 DTDFSLWMDPETGAFRVVLNYNGTSQELMAVSEHKLYWPLGYPPP  
 DVPKCGFDNEDPACNQDHFSTLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 3

【0205】 註釋：下劃線部分為 Human-IgG1-Fc 部分，無下劃線部分為大鼠 NPR1 蛋白胞外域。

### 實施例 2：NPR1 相關重組蛋白的純化

NPR1-Fc 融合蛋白的純化步驟：

【0206】將細胞表達上清樣品高速離心去除雜質，上清進行 MabSelect Sure (GE, 17-5438-01)親和層析。MabSelect Sure 層析管柱先用 0.2M NaOH 再生，利用純水沖洗後用 PBS 平衡管柱，將上清結合後，利用 PBS 進行洗滌至 A<sub>280</sub> 讀數降至基線。用 0.1M 醋酸緩衝液在 pH3.5 條件下沖提目的蛋白，用 1M pH 8.0 Tris-HCl 中和。沖提樣品適當濃縮後利用 PBS 平衡好的凝膠層析 Superdex200(GE, 28-9893-35)進一步純化，合併收集目的蛋白所在接收管並濃縮至適當濃度。此方法用來純化 NPR1-Fc 融合蛋白，該方法也可以用來純化本揭露中的抗體蛋白。

### 實施例 3：NPR1 重組細胞系的製備

【0207】以 UniProt 或 NCBI NPR1 抗原(人 NPR1 蛋白，Uniprot 號：P16066；食蟹猴 NPR1 蛋白 NCBI 號：XP-005541809.1；大鼠 NPR1 蛋白，Uniprot 號：P18910)作為 NPR1 的模板，設計公開使用的免疫及檢測用重組細胞系，其中免疫用重組細胞系為過表達人 NPR1、食蟹猴 NPR1 與大鼠 NPR1 全長蛋白的 NIH-3T3 細胞，檢測用重組細胞系為過表達人 NPR1、食蟹猴 NPR1 與大鼠 NPR1 全長蛋白的 CHO-K1 細胞系。

#### 【0208】1、人 NPR1 全長胺基酸序列

MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLLPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLPLAN  
TSYPWSWARVGPVELALAQVKARPDLLPGWTVRTVLGSSSENALGV  
CSDTAAPLA AVDLKWEHNPAVFLGPGCVYAAAPVGRFETAHWVRVPLLT  
AGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGDFVAALHRRLGWERQALM  
LYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAEDDL SHYTRLL  
RTMPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLL ALEAGLCGEDYVFFHLDIFGOSL

QGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSARQAFQAAKIITYKDPDNPEYLEFL  
KQLKHLAYEQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQAVTETLAHGGT  
VTDGENITQRMWNRSFQGV TGYLKIDSSGDRETDFSLWDMDPENGA  
FRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPPDI PKCGFDNEDPACNO  
DHLSTLEVLALVGSLSLLGILIVSFFIYRKMQL EKELASELWRVRWED  
VEPSSLERHLRSAGSRLT LSGRGSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGN  
LVAVKRVNRKRIELTRK VLFELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICI  
LTEYCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGM LFLHNGAICSH  
GNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLE SFRDLDP EQGHTVYAKKLWTAPE  
LLRMASPPVRGSQAGDVYSFGIILQEI ALRSGVFHVEGLDLSPKEI ER  
VTRGEQPPFRPSLALQSHLEELG LLMQRCWAEDPQERPPFQQIRLTLR  
KFNRENSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEK RKAEALL  
YQILPHSVAEQ LKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQV  
VTLLNDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVV SGLPVRNGLRHACE  
VARMALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR  
YCLFGDTVNTASRMESNGEALKIHL SSETKAVLEEFGGFELELRGDV  
EMKGGKGVRTYWLLGERGSSTRG

SEQ ID NO : 4

【0209】 註釋：

人 NPR1 為跨膜蛋白，在細胞膜表面以同源二聚體形式存在：

雙下劃線部分為 NPR1 胞外區(Extracellular domain : 33 至 473)；

點劃線部分為跨膜區部分(Transmembrane domain : 474 至 494)；

單下劃線部分為胞內區(Cytoplasmic domain : 495 至 1061)；

無標記部分為信號肽。

【0210】 2、食蟹猴(cynomolgus)NPR1 全長胺基酸序列

MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLPPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLPLAN  
TSYPWSWARVGPVELALARVKARPDLLPGWTVRTVLGSSSENALGV  
CSDTAAPLAAVDLKWEHNPA AFLGPGCVYAAAPVGRFTAHWVPLL  
TAGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGDFVAALHRRLGWERQAL  
MLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAEDDLSHYTR  
LLRTMPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGO  
SLOGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEF  
LKQLKHLAREQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQAVTETLAHGGT  
VTDGENITORMWNRSFQGV TGYLKIDSSGDRETDFSLWDMDPETGA  
FRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPPDIKCGFDNEDPACNQ  
DHLSTLEVLALVGSLSLLSILIVSFFIYRKMQLKELASELWRVRWED  
VEPSSLERHLRSAGSRLT LSGRGSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGN  
LVAVKRVNRKRIELTRK VLFELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICI  
LTEYCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMFLHNGAICSH  
GNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLE SFRDLDP EQGHTLYAKKLWTAPE  
LLRMASPPVRGSQAGDIYSFGIILQEIALRSGVFHVEGLDLSPKEIIEER  
VTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLMQRCWAEDPQERPPFQQIRLTR  
KFNRENSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALL  
YOILPHSVAEQLKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQV  
VTLLNDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGRLHACE  
VARMALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR

YCLFGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSSETKAVLEEFGGFELELRGDV  
EMKGGKGVRTYWLLGERGSSTRG

SEQ ID NO : 5

【0211】 註釋：

Cyno NPR1 為跨膜蛋白，在細胞膜表面以同源二聚體形式存在：

雙下劃線部分為 NPR1 胞外區(Extracellular domain：33 至 473)；

點劃線部分為跨膜區部分(Transmembrane domain：474 至 494)；

單下劃線部分為胞內區(Cytoplasmic domain：495 至 1061)；

無標記部分為信號肽。

【0212】 3、大鼠(Rattus norvegicus)NPR1 全長胺基酸序列

MPGSRRVRPRLRALLLLPLLLLRGGHASDLTVAVVLPLTNTSYP  
WSWARVGPAVELALARVKARPDLLPGWTVRMVLGSSENAAGVCSDT  
AAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPVGRFTHWVRVPLLTAGAP  
ALGIGVKDEYALTTTRTGPSHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADR  
LGDDRPCFFIVEGLYMRVRERLNITVNHQEFVEGDPDHYPKLLRAVR  
RKGRVIYICSSPDAFRNLMLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGOSLKSA  
QGLVPQKPWERGDGQDRSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLK  
LLADKKFNFTVEDGLKNIIPASFHDGLLLYVQAVTETLAQGGTVTDG  
ENITQRMWNRSFQGVGTGYLKIDRNGDRDTEFSLWDMDPETGAFRVV  
LNYNGT SQELMAVSEHKLYWPLGYPPPDPKCGFDNEDPACNODHF  
STLEVLALVGSLSLISFLIVSFFIYRKMQLKELVSELWRVRWEDLQPS  
SLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAV  
KRVNRKRIELTRKVL FELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEY

CPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAICSHGNLK  
SSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKLWTAPELLRM  
ASPPARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEGLDLSPKIIEERVTRG  
EQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCWAEDPQERPPFQOIRLALRKFN  
KENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYOIL  
PHSVAEQLKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTL  
NDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVAR  
MALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCL  
FGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSETKAVLEEFDGFLELRGDVEMK  
GKGKVRTYWLLGERGCSTRG

SEQ ID NO : 6

【0213】 註釋：

RatNPR1 為跨膜蛋白，在細胞膜表面以同源二聚體形式存在：

雙下劃線部分為 NPR1 胞外區(Extracellular domain：29 至 469)；

點劃線部分為跨膜區部分(Transmembrane domain：470 至 490)；

單下劃線部分為胞內區(Cytoplasmic domain：491 至 1057)；

無標記部分為信號肽。

【0214】 用上述蛋白穩轉 NIH-3T3 細胞，藉由加壓篩選兩週後，進行亞選殖篩選單株，藉由 FACS 檢測獲得了高表達 hNPR1-NIH-3T3、cNPR1-NIH-3T3 與 rNPR1-NIH-3T3 重組細胞系，用於免疫小鼠。

【0215】 用上述蛋白穩轉 CHO-K1 細胞，藉由加壓篩選兩週後，進行亞選殖篩選單株，藉由 FACS 檢測獲得了高表達 hNPR1-CHO-K1、cNPR1-

CHO-K1 與 rNPR1-CHO-K1 重組細胞系，用於抗 NPR1 抗體的親和力與體外功能檢測。

#### 實施例 4：鼠抗 hNPR1 抗體篩選

##### 1. 小鼠免疫：

【0216】 抗人 NPR1 單株抗體藉由免疫小鼠產生。實驗用 SJL 白小鼠，雌性，6-8 週齡(上海斯萊克實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2017-0005)。飼養環境：SPF 級。小鼠購進後，實驗室環境飼養 1 週，12/12 小時光/暗週期調節，溫度 20-25 °C；濕度 40-60 %。將已適應環境的小鼠按方案 1 和方案 2 免疫。免疫抗原為 hNPR1 NIH-3T3，cNPR1 NIH-3T3，rNPR1 NIH-3T3，hNPR1-hFc，cNPR1-hFc，rNPR1-hFc 和 hANP(1-28aa，金斯瑞生物科技有限公司，Cat No. RP11927)。

【0217】 免疫方案 1：用 TiterMax® Gold Adjuvant(Sigma Cat No. T2684)預先免疫小鼠，腹膜內(IP)注射 0.1mL/隻(首次免疫)。15 分鐘後，腹膜內(IP)注射 hNPR1 NIH-3T3， $1 \times 10^7$  細胞/隻。抗原 hNPR1 NIH-3T3 和 cNPR1 NIH-3T3 交叉免疫。接種時間為第 0、14、28 天。於第 21、35 天取血，用 ELISA 和 FACS 方法確定小鼠血清中的抗體滴度。在第 3 次免疫以後，選擇血清中抗體滴度高並且滴度趨於平臺的小鼠進行脾細胞融合。在進行脾細胞融合前 3 天加強免疫，腹膜內(IP)注射 50 $\mu$ g/隻的生理鹽水配製的抗原 hNPR1-hFc 溶液。每次免疫接種添加 5 $\mu$ g/隻 hANP(1-28aa)。

【0218】 免疫方案 2：用 TiterMax® Gold Adjuvant(Sigma Cat No. T2684)預先免疫小鼠，腹膜內(IP)注射 0.1mL/隻(首次免疫)。15 分鐘後，腹膜內(IP)注射 hNPR1 NIH-3T3， $1 \times 10^7$  細胞/隻。抗原 hNPR1 NIH-3T3

和 rNPR1 NIH-3T3 交叉免疫。接種時間為第 0、14、28、42、56、70、84、98 天。於第 35、63、91、105 天取血，用 ELISA 和 FACS 方法確定小鼠血清中的抗體滴度。在第 8 次免疫以後，選擇血清中抗體滴度高並且滴度趨於平臺的小鼠進行脾細胞融合。在進行脾細胞融合前 3 天加強免疫，腹膜內(IP)注射 50 $\mu$ g/隻的生理鹽水配製的抗原 hNPR1-hFc，cNPR1-hFc 和 rNPR1-hFc 混合溶液。每次免疫接種添加 5 $\mu$ g/隻 hANP(1-28aa)。

## 2. 脾細胞融合：

【0219】採用優化的電融合方法將脾淋巴細胞與骨髓瘤細胞 Sp2/0 細胞(ATCC® CRL-8287™)進行融合得到融合瘤細胞。

【0220】根據脾細胞計數結果將融合好的融合瘤細胞以  $3 \times 10^5$ - $4 \times 10^5$  細胞/mL 的密度用完全培養基(含 20% FBS、1 $\times$ HAT、1 $\times$ OPI 的 IMDM 培養基)重新懸浮，150 $\mu$ L/孔接種於 96 孔板中。37 $^{\circ}$ C，5%CO<sub>2</sub> 孵育 4-5 天後，去除上清，加入 200 $\mu$ L/孔的 HT 完全培養基(含 20%FBS、1 $\times$ HT 和 1 $\times$ OPI 的 IMDM 培養基)，37 $^{\circ}$ C，5%CO<sub>2</sub> 培養 2 天後進行 ELISA 檢測。

## 3. 融合瘤細胞篩選：

【0221】根據融合瘤細胞生長密度，用基於細胞的結合實驗(Cell based binding assay)和 cGMP 產生實驗進行融合瘤培養上清檢測。陽性孔中的細胞及時進行擴增凍存保種和一到兩次亞選殖直至獲得單細胞株。將單細胞株擴培養，提取 RNA，利用 mouse-Ig 的簡併引子進行反轉錄擴增(RT-PCR)，得到抗體的可變區序列。測得鼠源抗體 102、127、128、135、140 的 DNA 序列對應的胺基酸序列如下：

【0222】 NPR1-CHAb-SFM-102-1

【0223】 HCVR :

DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWVRQTPEKR  
LEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDT  
AMYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO : 7

【0224】 LCVR :

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSSASSINYMHWYQKPGTSPK  
RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSTSYSLTISSMEAGDAATYYCHQRNS  
YTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO : 8

【0225】 NPR1-CHAb-SFM-127-1

【0226】 HCVR :

QAYLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYFMNWVMQSHGK  
SLEWIGRINPYNGDTFYNOKFKGKATLTVDKSSSTVHMELRSLASED  
SAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGAGTTVTVSS

SEQ ID NO : 9

【0227】 LCVR :

NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQKPG  
QPPKVLIYLASTLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQ  
QNNEDPLTFGAGTKLELK

SEQ ID NO : 10

【0228】 NPR1-CHAb-SFM-128

【0229】 HCVR :

QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSSYWMHWVKQRPG  
 RGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSKATLTVDKPSSPAYMQLSSLTSED  
 SAVYYCARSSYLGRYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO : 11

【0230】 LCVR :

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSSATSSVSYMYWYQQKPGSSPR  
 LLIYDTYNLASRVPIRFSGSGSGTSSYSLTISRMEAEDAATYYCQOWSS  
YPPTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO : 12

【0231】 NPR1-CHAb-SFM-135

【0232】 HCVR :

DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSVASGFSISTYGMSWVRQTPEKR  
 LEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDT  
 AMYYCTRDRTIVVHWYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO : 13

【0233】 LCVR :

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSSASSLNFMHWYQQKPGTSPK  
 RWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAATYYCHORSS  
TFGGGKLELK

SEQ ID NO : 14

【0234】 NPR1-CHAb-SFM-140

【0235】 HCVR :

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSSYWMHWVKQRPG  
 RGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSKVTLTVDKPSSPAYIQLSSLTSEDS  
 AVYYCARSGGLRRYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO : 15

【0236】 LCVR :

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSSASSSVSYMYWYQQKPGSSPR  
 LLIFDTYNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTINRMEAEDAATYYCQQWSS  
YPPTFGAGTKLELK

SEQ ID NO : 16

【0237】 註釋：上述序列中，順序依次為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-  
 CDR3-FR4，雙下劃線為依照 Kabat 編號系統確定的 CDR 序列。

【0238】 鼠源抗體 102、127、128、135、140 的重鏈及輕鏈 CDR 區  
 序列如下表 3 所示：

表 3. 抗體重鏈輕鏈 CDR 序列

抗體	重鏈		輕鏈	
102	HCDR1	TYAMS (SEQ ID NO : 17)	LCDR1	SASSSINYM (SEQ ID NO : 20)
	HCDR2	YISRGGDYIYYADTVKG (SEQ ID NO : 18)	LCDR2	DTSKLAS (SEQ ID NO : 21)
	HCDR3	DQTTVVVHWYFDV (SEQ ID NO : 19)	LCDR3	HQRNSYT (SEQ ID NO : 22)
127	HCDR1	GYFMN (SEQ ID NO : 23)	LCDR1	RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO : 26)
	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG (SEQ ID NO : 24)	LCDR2	LASTLES (SEQ ID NO : 27)

	HCDR3	RGYGNRGYWYFDV (SEQ ID NO : 25)	LCDR3	QQNNEDPLT (SEQ ID NO : 28)
128	HCDR1	SYWMH (SEQ ID NO : 29)	LCDR1	SATSSVSYMY (SEQ ID NO : 32)
	HCDR2	RIDPNSGVTKYNEKFKS (SEQ ID NO : 30)	LCDR2	DTYNLAS (SEQ ID NO : 33)
	HCDR3	SSYLGRYFDV (SEQ ID NO : 31)	LCDR3	QQWSSYPPT (SEQ ID NO : 34)
135	HCDR1	TYGMS (SEQ ID NO : 35)	LCDR1	SASSSLNFMH (SEQ ID NO : 38)
	HCDR2	YINSGGNYIYYADTVKG (SEQ ID NO : 36)	LCDR2	DTSKLAS (SEQ ID NO : 21)
	HCDR3	DRTTIVVHWYFDV (SEQ ID NO : 37)	LCDR3	HQRSST (SEQ ID NO : 39)
140	HCDR1	SYWMH (SEQ ID NO : 29)	LCDR1	SASSSVSYMY (SEQ ID NO : 42)
	HCDR2	RIDPNSGVTKYNEKFKS (SEQ ID NO : 40)	LCDR2	DTYNLAS (SEQ ID NO : 33)
	HCDR3	SGGLRRYFDV (SEQ ID NO : 41)	LCDR3	QQWSSYPPT (SEQ ID NO : 34)

備註：表中 CDR 為依照 Kabat 編號系統確定的 CDR。

【0239】將前面篩選的鼠源抗體 102、127、128、135、140 的重鏈可變區羧基端與如 SEQ ID NO : 43 所示的人重鏈恆定區胺基端連接，同時將鼠源抗體輕鏈可變區羧基端與如 SEQ ID NO : 44 所示的人輕鏈恆定區胺基端連接，可獲得其對應的 102、127、128、135、140 的嵌合抗體，分別表示為 CHI-102、CHI-127、CHI-128、CHI-135、CHI-140。

【0240】構建嵌合用人 IgG1 重鏈恆定區序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG  
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  
 KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY  
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV  
 LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLS  
 PGK

SEQ ID NO : 43

【0241】 構建嵌合用人輕鏈恆定區序列(人 kappa 輕鏈恆定區)：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD  
 NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH  
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 44

【0242】 CHI-102(NPR1-CHAb-SFM-102-1)的重鏈全長序列：

DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMSWVRQTPEKR  
 LEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDT  
 AMYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
 VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL  
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 102

【0243】 CHI-102(NPR1-CHAb-SFM-102-1)的輕鏈全長序列：

QIVLTQSPAIMASPGGEKVTMTCSASSSIN~~YMH~~WYQQKPGTSPK  
RWIYDTSK~~LASG~~VPARFSGSGSGTSYSLTISSEAGDAATYYCHQ~~RNS~~  
~~YTF~~GGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV~~VCL~~LN~~FP~~REAK  
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACE  
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 103

【0244】 CHI-127(NPR1-CHAb-SFM-127-1)的重鏈全長序列：

QAYLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYFMN~~WVM~~QSHGK  
SLEWIGRIN~~PYNG~~DTFY~~NQK~~FGKATLTVDKSSSTVHME~~LR~~SLASED  
SAVYYCARR~~GYGN~~RGY~~WYFD~~VWGAGTTVTVSSASTK~~GPS~~V~~FPL~~APSS  
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS~~GVHT~~FP~~AVL~~QSSGLY~~SL~~  
SVVTV~~PSS~~SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP~~PC~~PAPE  
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD~~WL~~NGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 104

【0245】 CHI-127(NPR1-CHAb-SFM-127-1)的輕鏈全長序列：

NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSEMHWYQQKPG  
 QPPKVLIIYLASTLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQ  
QNNEDPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF  
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH  
 KVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 105

【0246】 CHI-128(NPR1-CHAb-SFM-128)的重鏈全長序列：

QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPG  
 RGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSKATLTVDKPSPAYMQLSSLTSED  
 SAVYYCARSSYLGRYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS  
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG  
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNH  
 YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 106

【0247】 CHI-128(NPR1-CHAb-SFM-128)的輕鏈全長序列：

QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSATSSVSYMYWYQQKPGSSPR  
 LLIYDTYNLASRVPIRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWSS  
YPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA

*KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC  
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

SEQ ID NO : 107

【0248】 CHI-135(NPR1-CHAb-SFM-135)的重鏈全長序列：

*DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSCVASGFSISTYGMSWVRQTPEKR  
LEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNARNNTLYLQMSSLKSEDT  
AMYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL  
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID NO : 108

【0249】 CHI-135(NPR1-CHAb-SFM-135)的輕鏈全長序列：

*QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSSASSLNEMHWYQQKPGTSPK  
RWIYDTSKLASGVPARFSGSGGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSS  
TFGGGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV  
THQGLSSPVTKSFNRGEC*

SEQ ID NO : 109

【0250】 CHI-140(NPR1-CHAb-SFM-140)的重鏈全長序列：

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSSYWMHWVKQRPG  
 RGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSKVTLTVDKPSSPAYIQLSSLTSEDS  
 AVYYCARSGGLRRYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG  
 GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV  
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP  
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 110

【0251】 CHI-140(NPR1-CHAb-SFM-140)的輕鏈全長序列：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPR  
 LLIFDTYNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTINRMEAEDAATYYCQQWSS  
YPPTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE  
 AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYA  
 CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 111

#### 4. 抗 NPR1 嵌合抗體的 FACS 結合實驗：

【0252】 進行體外結合實驗，確認所得到的單株抗體可變區序列正確。  
 取  $1 \times 10^6$  細胞/mL 表達 hNPR1 CHO-K1 或 cNPR1 CHO-K1 細胞，用  
 1%BSA PBS 緩衝液封閉後，加入不同濃度稀釋的抗 NPR1 嵌合抗體樣品  
 (當進行有 ANP 存在下的體外結合實驗時預先與 10 nM ANP 進行混合)孵

育 1 小時。使用 pH 7.4 的 PBS 清洗兩次後，再加入 APC anti-human IgG (Biolegend Cat. No. 409306) 孵育 45 分鐘。再使用 pH 7.4 的 PBS 清洗兩次後，使用 150  $\mu$ L pH 7.4 PBS 重新懸浮，並使用流式細胞儀讀取螢光信號值。實驗結果可見於表 4。

表 4. 抗 NPR1 嵌合抗體的 FACS 結合

	hNPR1-CHOK1				cNPR1-CHOK1			
	ANP-		ANP+		ANP-		ANP+	
	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
CHI-127	64506.00	1.73	64246.00	1.74	28364.0	1.19	28305.00	1.28
CHI-135	69699.00	4.39	74978.00	2.49	28497.0	3.59	31568.00	1.63

【0253】 結論：本揭露的嵌合抗體均能夠與 hNPR1 CHO-K1、cNPR1 CHO-K1 結合。

#### 實施例 5：抗 NPR1 鼠源抗體的人源化

【0254】 藉由比對 IMGT 人類抗體重輕鏈可變區種系基因數據庫和 MOE 軟體，分別挑選與 102、127、128、135 與 140 同源性高的重輕鏈可變區種系基因作為模板，將鼠源抗體的 CDR 分別移植到相應的人源模板中，形成次序為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 的可變區序列。示例性地，以下具體實施例中 CDR 胺基酸殘基由 Kabat 編號系統確定並註釋。

#### 102 鼠源抗體的人源化

【0255】鼠源抗體 102 的人源化重鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGHV3-21\*01，FR4 採用 IGJ6\*01 作為模板；輕鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGKV3-11\*01 或 IGKV1-39\*01，FR4 採用 IGKJ4\*01 作為模板，將鼠源抗體 102 的 CDR 分別移植到其人源模板中。視需要地，對人源化抗體的 FR 區部分胺基酸進行取代，其中對重鏈可變區的 FR 區上第 1、3、9、44、49、87 和/或 93 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代，和/或對輕鏈可變區的 FR 區上第 4、43、45、46、47、58 和/或 71 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代。抗體 102 的人源化抗體的突變設計見下表 5：

表 5. 102 人源化抗體的突變

VL		VH	
hu102VL3	Graft(IGKV3-11*01) + L46R,L47W,I58V,F71Y	hu102VH1	Graft(IGHV3-21*01) + G44R,A93T
hu102VL4	Graft(IGKV3-11*01) + A43S,R45K,L46R,L47 W,I58V,F71Y	hu102VH2	Graft(IGHV3-21*01) + G9E,G44R,S49A,A93T
hu102VL5	Graft(IGKV1-39*01) + L46R,L47W	hu102VH3	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,G44R, S49A,A93T
hu102VL6	Graft(IGKV1-39*01) + M4L,A43S,L46R,L47W ,F71Y	hu102VH4	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,G44R, S49A,T87S,A93T+T31S ,T62S

		hu102VH5	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,G44R, S49A,A93T+A33G
--	--	----------	---

註釋：Graft 代表鼠源抗體 CDR 植入人種系 FR 區；其中回復突變位點的位置根據 Kabat 編號規則確定，如“T31S”表示依照 Kabat 編號系統，將第 31 位 T 突變為 S。

表 6. 102 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	
hu102VH4	HCDR1	SYAMS	SEQ ID NO : 45
hu102VH4	HCDR2	YISRGGDYIYYADSVKG	SEQ ID NO : 46
hu102VH5	HCDR1	TYGMS	SEQ ID NO : 35

【0256】 102 人源化抗體輕鏈可變區/重鏈可變區序列如下：

【0257】 > hu102VH1

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKR  
LEWVSYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 48

【0258】 > hu102VH2

EVQLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKR  
LEWVAYYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 49

【0259】 > hu102VH3

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKR  
LEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 50

【0260】 > hu102VH4

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR  
LEWVAYISRGGDYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDS  
AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 51

【0261】 > hu102VH5

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGK  
RLEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED  
TAVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 52

【0262】 > hu102VL3

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSINYMHWYQQKPGQAPRR  
WIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSELEPEDFAVYYCHQRNSY  
TFGGGTKVEIK

SEQ ID NO : 53

【0263】 > hu102VL4

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSINYMHWYQQKPGQSPKR  
 WIYDTSKKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCHQRSY  
TFGGGTKVEIK

SEQ ID NO : 54

【0264】 &gt; hu102VL5

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSASSSINYMHWYQQKPGKAPK  
 RWIYDTSKKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCHQRS  
YTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO : 55

【0265】 &gt; hu102VL6

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSSASSSINYMHWYQQKPGKSPKR  
 WIYDTSKKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCHQRSY  
TFGGGTKVEIK

SEQ ID NO : 56

【0266】 備註：雙下劃線部分為抗體 CDR 序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

127 鼠源抗體的人源化

【0267】 鼠源抗體 127 的人源化重鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGHV1-46\*01，FR4 採用 IGHJ6\*01 作為模板；輕鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGKV4-1\*01 或 1-39\*01，FR4 採用 IGKJ2\*01 作為模板，將鼠源抗體 127 的 CDR 分別移植到其人源模板中。視需要地，對人源化抗體的 FR 區部分胺基酸進行取代，其中對重鏈可變區的 FR 區上第 1、2、3、28、43、69、71 和/或 73 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行

取代，部分設計 1 位進行谷胺酸突變，避免焦穀環化，和/或對輕鏈可變區的 FR 區上第 1、4、17、43、46、60、68 和/或 79 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代。抗體 127 的人源化抗體可變區的突變設計見下表 7：

表 7. 127 人源化抗體的突變

VL		VH	
hu127VL1	Graft(IGKV4-1*01) + L46V,G68R	hu127VH4	Graft(IGHV1-46*01) + V2A,Q3Y,T28S,Q43K, M69L,R71V,T73K+ Q1E+N54S
hu127VL3	Graft(IGKV4-1*01) + D1N,M4L,L46V,G68R	hu127VH7	Graft(IGHV1-46*01) + R71V,T73K + N54S
hu127VL4	Graft(IGKV4-1*01) + D1N,M4L,L46V,D60A, G68R,Q79E	hu127VH8	Graft(IGHV1-46*01) + R71V,T73K+Q1E+ N54S
hu127VL5	Graft(IGKV1-39*01) + D1N,M4L,L46V,G68R		
hu127VL6	Graft(IGKV1-39*01) + D1N,M4L,D17Q,A43P, L46V,G68R		

註釋：Grafted 代表鼠源抗體 CDR 植入人種系 FR 區；其中突變位點的位置根據 Kabat 編號規則確定，如“V2A”表示依照 Kabat 編號系統，將第 2 位 V 突變為 A。

表 8.127 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	
hu127VH4/ VH7/ VH8	HCDR2	RINPYSGDTFYNQKFKG	SEQ ID NO : 57

【0268】 127 人源化抗體輕/重鏈可變區序列如下：

【0269】 > hu127VH4

EAYLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYFMNWVRQAPG  
KGLEWMGRRINPYSGDTFYNQKFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSE  
DTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 58

【0270】 > hu127VH7

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYFMNWVRQAPG  
QGLEWMGRRINPYSGDTFYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRS  
EDTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 59

【0271】 > hu127VH8

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYFMNWVRQAPG  
QGLEWMGRRINPYSGDTFYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRS  
EDTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 60

【0272】 > hu127VL1

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
GQPPKVLIIYLASTLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ  
QNNEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 61

【0273】 &gt; hu127VL3

NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
GQPPKVLIIYLASTLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ  
QNNEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 62

【0274】 &gt; hu127VL4

NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
GQPPKVLIIYLASTLESGVPARFSGSGSRTDFTLTISLEAEDVAVYYCQ  
QNNEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 63

【0275】 &gt; hu127VL5

NIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
GKAPKVLIIYLASTLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQ  
QNNEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 64

【0276】 &gt; hu127VL6

NIQLTQSPSSLSASVGQRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
GKPPKVLIIYLASTLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQ  
QNNEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 65

【0277】備註：雙下劃線部分為抗體 CDR 序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

### 128 鼠源抗體的人源化

【0278】鼠源抗體 128 的人源化重鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGHV1-46\*01，FR4 採用 IGJH6\*01 作為模板；輕鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGKV3-20\*02 或 6-21\*02，FR4 採用 IGKJ2\*01 作為模板，將鼠源抗體 128 的 CDR 分別移植到其人源模板中。視需要地，對人源化抗體的 FR 區部分胺基酸進行取代，其中對重鏈可變區 FR 區上第 1、40、43、69、71、73、74、75、77 和/或 78 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代，對第 1 位進行谷胺酸突變，避免焦穀環化，和/或對輕鏈可變區的 FR 區上第 22、42、43、49、57 和/或 71 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代。抗體 128 的人源化抗體可變區的突變設計見下表 9：

表 9. 128 人源化抗體的突變

VL		VH	
hu128VL1	Graft(IGKV3-20*02) + G57R,F71Y	hu128VH1	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E,R71V,T73K
hu128VL2	Graft(IGKV3-20*02) +Q42S,A43S,G57R, F71Y	hu128VH2	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E,R71V,T73K,S74P,T7 5S
hu128VL3	Graft(IGKV6-21*02) +K49Y,G57R,F71Y	hu128VH3	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E,M69L,R71V,T73K,S 74P,T75S,T77P,V78A

hu128VL1-6	Graft(IGKV3-20*02) +S22K,G57R,F71Y+ A55G	hu128VH4	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E,A40R,Q43R,M69L, R71V, T73K,S74P,T75S,T77P,V 78A
------------	--	----------	--

註釋：Grafted 代表鼠源抗體 CDR 植入人種系 FR 區；其中的回復突變位點的位置根據 Kabat 編號規則確定。如“G57R”表示依照 Kabat 編號系統，將第 57 位 G 突變為 R。

【0279】 > hu128VH1

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
QGLEWMGRGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRS  
EDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 66

【0280】 > hu128VH2

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
QGLEWMGRGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTMTVDKPSSTVYMELSSLRS  
EDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 67

【0281】 > hu128VH3

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
QGLEWMGRGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSE  
DTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 68

【0282】 > hu128VH4

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYWMHWVRQRPGRGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 69

【0283】 > hu128VL1

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 70

【0284】 > hu128VL2

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYDTYNLASRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 71

【0285】 > hu128VL3

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSATSSVSYMYWYQQKPDQSPKLIIYDTYNLASRVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 72

【0286】 另外，在 hu128VL1 的基礎上，還對輕鏈 FR1 區(S22)與LCDR2 區的個別胺基酸(A55)進行改造，其中，LCDR2 的胺基酸序列由原

DTYNLAS(SEQ ID NO : 33)改造為：DTYNLGS(SEQ ID NO : 73)，獲得新的人源化抗體輕鏈可變區序列，具體序列如下：

【0287】 > hu128VL1-6

EIVLTQSPATLSLSPGERATLKCSATSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLGSRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYP  
PTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 74

【0288】 備註：雙下劃線部分為抗體 CDR 序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

135 鼠源抗體的人源化

【0289】 鼠源抗體 135 的人源化重鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGHV3-21\*01，FR4 採用 IGHJ6\*01 作為模板；輕鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGKV1-39\*01，FR4 採用 IGKJ4\*01 作為模板，將鼠源抗體 135 的 CDR 分別移植到其人源模板中。視需要地，對人源化抗體的 FR 區部分胺基酸進行取代，其中對重鏈可變區的 FR 區上第 1、3、9、28、29、44、49 和/或 93 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代，和/或對輕鏈可變區的 FR 區上第 4、43、46、47 和/或 71 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代。抗體 135 的人源化抗體可變區的突變設計見下表 10：

表 10. 135 人源化抗體的突變

VL		VH	
hu135VL1	Graft(IGKV1-39*01) + M4L,A43S,L46R,L47W, F71Y	hu135VH1	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,G44R, S49A,A93T
		hu135VH2	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,T28S,F2 9I,G44R,S49A,A93T
		hu135VH3	Graft(IGHV3-21*01) + E1D,Q3K,G9E,T28S, F29I,G44R,S49A,A93T + T62S

註釋：Grafted 代表鼠源抗體 CDR 植入人種系 FR 區；其中的回復突變位點的位置根據 Kabat 編號規則確定。如“M4L”表示依照 Kabat 編號系統，將第 4 位 M 突變為 L。

表 11. 135 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	
hu135VH3	HCDR2	YINSGGNYIYYADSVKG	SEQ ID NO : 75

【0290】 > hu135VH1

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSSWVRQAPGK  
RLEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED  
TAVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 76

【0291】 > hu135VH2

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKR  
LEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTSS

SEQ ID NO : 77

【0292】 > hu135VH3

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKR  
LEWVAYINSGGNYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTSS

SEQ ID NO : 78

【0293】 > hu135VL1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSLNFMHWYQKPGKSPKR  
WIYDTSKLASGVPSRFSSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCHQRSSTF  
GGGTKVEIK

SEQ ID NO : 79

【0294】 備註：雙下劃線部分為抗體 CDR 序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

140 鼠源抗體的人源化

【0295】 鼠源抗體 140 的人源化重鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGHV1-46\*01，FR4 採用 IGHJ6\*01 作為模板；輕鏈可變區的 FR1、FR2、FR3 採用 IGKV3-11\*01，FR4 採用 IGKJ2\*01 作為模板，將鼠源抗體 140 的 CDR 分別移植到其人源模板中。視需要地，對人源化抗體的 FR 區部分胺基酸進行取代，其中對重鏈可變區的 FR 區上第 1、40、43、48、69、

71、73、74、75、77、78、80 和/或 81 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代，部分設計對第 1 位進行谷胺酸突變，避免焦穀環化，和/或對輕鏈可變區的 FR 區上第 20、60、58、70、71、77 和/或 100 位(根據 Kabat 編號規則確定)的胺基酸殘基進行取代。抗體 140 的人源化抗體可變區的突變設計見下表 12：

表 12. 140 人源化抗體的突變

VL		VH	
hu140VL3	Graft(IGKV3-11*01) + I58V,F71Y	hu140VH3	Graft(IGHV1-46*01) + A40R,Q43R,M69L,R71V,T73K,S74P,T75S,V78A+Q1E
hu140VL5	Graft(IGKV3-11*01) + I58V,D70S,F71Y,S77R,Q100A	hu140VH4	Graft(IGHV1-46*01) + M48I,M69L,R71V,T73K,S74P,V78A,M80I,E81Q
hu140VL5-11	Graft(IGKV3-11*01) + T20Q,I58V,A60D,D70S,F71Y,S77R,Q100A	hu140VH5	Graft(IGHV1-46*01) + M69L,R71V,T73K,S74P,T75S,T77P,V78A

註釋：Grafted 代表鼠源抗體 CDR 植入人種系 FR 區；其中的回復突變位點的位置根據 Kabat 編號規則確定。如“I58V”表示依照 Kabat 編號系統，將第 58 位 I 突變為 V。

【0296】 > hu140VH3

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPG  
 RGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSTAYMELSSLRSE  
 DTAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 80

【0297】 > hu140VH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPTSTAYIQLSSLRSED  
 TAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 81

【0298】 > hu140VH5

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSE  
 DTAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 82

【0299】 > hu140VL3

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSELPEDFAVYYCQQWSSY  
PPTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 83

【0300】 > hu140VL5

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSY  
PPTFGAGTKLEIK

SEQ ID NO : 84

【0301】另外，在 hu140VL5 的基礎上，還對輕鏈 FR1 區(T20)與 FR3 區的個別胺基酸(A60)進行改造。

【0302】 > hu140VL5-11

EIVLTQSPATLSLSPGERAQLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASGVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSY  
PPTFGAGTKLEIK

SEQ ID NO : 85

【0303】備註：雙下劃線部分為抗體 CDR 序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

構建和表達抗 NPR1 人源化抗體 IgG1 LALA 形式

【0304】設計引子 PCR 搭建各人源化抗體 VH/VK 基因片段，再與表達載體 pTT5(帶信號肽及恆定區基因(CH1-FC/CL)片段，實驗室構建)進行同源重組，構建抗體全長表達載體 VH-CH1-FC-pTT5/VK-CL-pTT5。抗體的重鏈恆定區可選自人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變體的重鏈恆定區，輕鏈恆定區可選自人  $\kappa$ 、 $\lambda$  鏈或其變體的輕鏈恆定區。示例性的，以下實施例中，抗體重鏈恆定區選自如 SEQ ID NO : 86 所示的人 IgG1 重鏈恆定區，輕鏈恆定區選自如 SEQ ID NO : 44 所示的人輕鏈恆定區，並引入 LALA 突變(雙下劃線表示)。

【0305】人 IgG1 LALA 重鏈恆定區序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG  
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT  
 KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY  
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV  
 LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS  
 PGK

SEQ ID NO : 86

【0306】 人輕鏈恆定區序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD  
 NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH  
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 44

【0307】 將前面構建的 102、127、128、135、140 的人源化抗體重鏈可變區羧基端與如 SEQ ID NO : 86 所示的人重鏈恆定區胺基端連接形成抗體全長重鏈，將人源化抗體輕鏈可變區羧基端與如 SEQ ID NO : 44 所示的人輕鏈恆定區胺基端連接形成抗體全長輕鏈，可得到如下表 13-表 17 所示的人源化抗體：

表 13. 102 的人源化抗體

Hu102H1L3	Hu102H1L4	Hu102H1L5	Hu102H1L6
Hu102H2L3	Hu102H2L4	Hu102H2L5	Hu102H2L6
Hu102H3L3	Hu102H3L4	Hu102H3L5	Hu102H3L6
Hu102H4L3	Hu102H4L4	Hu102H4L5	Hu102H4L6
Hu102H5L3	Hu102H5L4	Hu102H5L5	Hu102H5L6

備註：表中，“Hu102H1L3”表示重鏈可變區為 hu102VH1(SEQ ID NO：48)，輕鏈可變區為 hu102VL3(SEQ ID NO：53)，且重鏈恆定區如 SEQ ID NO：86 所示，輕鏈恆定區如 SEQ ID NO：44 所示的人源化抗體，其它以此類推。

表 14.127 的人源化抗體

Hu127H4L1	Hu127H4L3	Hu127H4L4	Hu127H4L5	Hu127H4L6
Hu127H7L1	Hu127H7L3	Hu127H7L4	Hu127H7L5	Hu127H7L6
Hu127H8L1	Hu127H8L3	Hu127H8L4	Hu127H8L5	Hu127H8L6

備註：表中，“Hu127H4L1”表示重鏈可變區為 hu127VH4(SEQ ID NO：58)，輕鏈可變區為 hu127VL1(SEQ ID NO：61)，且重鏈恆定區如 SEQ ID NO：86 所示，輕鏈恆定區如 SEQ ID NO：44 所示的人源化抗體，其它以此類推。

表 15. 128 的人源化抗體

Hu128H1L1	Hu128H1L2	Hu128H1L3	
Hu128H2L1	Hu128H2L2	Hu128H2L3	
Hu128H3L1	Hu128H3L2	Hu128H3L3	Hu128H3L1-6
Hu128H4L1	Hu128H4L2	Hu128H4L3	

備註：表中，“Hu128H1L3”表示重鏈可變區為 hu128VH1(SEQ ID NO：66)，輕鏈可變區為 hu128VL3(SEQ ID NO：72)，且重鏈恆定區如 SEQ ID NO：86 所示，輕鏈恆定區如 SEQ ID NO：44 所示的人源化抗體，表示其它以此類推。

表 16. 135 的人源化抗體

Hu135H1L1
Hu135H2L1
Hu135H3L1

備註：表中，“Hu135H1L1”表示重鏈可變區為 hu135VH1(SEQ ID NO：76)，輕鏈可變區為 hu135VL1(SEQ ID NO：79)，且重鏈恆定區如 SEQ ID NO：86 所示，輕鏈恆定區如 SEQ ID NO：44 所示的人源化抗體，其它以此類推。

表 17. 140 的人源化抗體

Hu140H3L3	Hu140H3L5	Hu140H5L5-11
Hu140H4L3	Hu140H4L5	
Hu140H5L3	Hu140H5L5	

備註：表中，“Hu140H5L5”表示重鏈可變區為 hu140VH5(SEQ ID NO：82)，輕鏈可變區為 hu140VL5(SEQ ID NO：84)，Hu140H5L5-11 表示重鏈可變區為 Hu140VH5(SEQ ID NO：82)，輕鏈可變區為 hu140VL5-11(SEQ ID NO：85)，且重鏈恆定區如 SEQ ID NO：86 所示，輕鏈恆定區如 SEQ ID NO：44 所示的人源化抗體，表示其它以此類推。

【0308】 示例性的人源化抗體輕鏈/重鏈全長序列如下：

【0309】 Hu102H2L6 的重鏈序列：

EVQLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKR  
LEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK

STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
 VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
 NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 112

【0310】 Hu102H3L6 的重鏈序列：

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKR  
 LEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
 AVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
 VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
 NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 113

【0311】 Hu102H4L6 的重鏈序列：

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR  
 LEWVAYISRGGDYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDS

AVYYCTRDQTTVVVHWHYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
 VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
 NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 87

【0312】 Hu102H5L6 的重鏈序列：

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGK  
 RLEWVAYISRGGDYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED  
 TAVYYCTRDQTTVVVHWHYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS  
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE  
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
 NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 114

【0313】 Hu102H2L6、Hu102H3L6、Hu102H4L6、Hu102H5L6 的輕  
 鏈序列：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSINYMHWYQQKPGKSPKR  
 WIYDTSKLASGVPSRFSSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCHQRNSY  
 TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEV  
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 88

【0314】 Hu127H4L1、Hu127H4L3、Hu127H4L5、Hu127H4L6 的重  
 鏈序列：

EAYLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYFMNWVRQAPG  
 KGLEWMGRINPYSGDTFYNQKFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSE  
 DTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP  
 SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHITFPAVLQSSGLYS  
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA  
 PEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 115

【0315】 Hu127H7L1、Hu127H7L3、Hu127H7L5、Hu127H7L6 的重  
 鏈序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYFMNWVRQAPG  
 QGLEWMGRINPYSGDTFYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRS

EDTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA  
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA  
 PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 116

【0316】 Hu127H8L1、Hu127H8L3、Hu127H8L5、Hu127H8L6 的重  
 鍵序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYFMNWVRQAPG  
 QGLEWMGRINPYSGDTFYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRS  
 EDTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA  
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA  
 PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 117

【0317】 Hu127H4L1、Hu127H7L1、Hu127H8L1 的輕鍵序列：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
 GQPPKVLIIYLASTLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ  
 QNNEDPLTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF  
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH  
 KVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 118

【0318】 Hu127H4L3、Hu127H7L3、Hu127H8L3 的輕鏈序列：

NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
 GQPPKVLIIYLASTLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ  
 QNNEDPLTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF  
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH  
 KVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 119

【0319】 Hu127H4L5、Hu127H7L5、Hu127H8L5 的輕鏈序列：

NIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
 GKAPKVLIIYLASTLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQ  
 QNNEDPLTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF  
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH  
 KVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 120

【0320】 Hu127H4L6、Hu127H7L6、Hu127H8L6 的輕鏈序列：

NIQLTQSPSSLSASVGQRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKP  
 GKPPKVLIIYLASTLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQ

QNNEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF  
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH  
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 121

【0321】 Hu128H2L1、Hu128H2L2 的重鏈序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTMTVDKPSSTVYMELSSLRS  
 EDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS  
 TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
 VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA  
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 122

【0322】 Hu128H3L1-6、Hu128H3L1、Hu128H3L2 的重鏈序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSE  
 DTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  
 HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 99

【0323】 Hu128H2L1、Hu128H3L1 的輕鏈序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYP  
PTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEV  
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 123

【0324】 Hu128H2L2、Hu128H3L2 的輕鏈序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSSYMYWYQQKPGSSPRL  
 IYDTYNLASRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPP  
TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEV  
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 124

【0325】 Hu128H3L1-6 輕鏈序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLKCSATSSVSSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLGSRIPARFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYP  
PTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

*QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV  
THQGLSSPVTKSFNRGEC*

SEQ ID NO : 100

【0326】 Hu135H1L1 的重鏈序列：

*DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGK  
RLEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED  
TAVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES  
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID NO : 125

【0327】 Hu135H2L1 的重鏈序列：

*DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKR  
LEWVAYINSGGNYIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS  
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA  
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK*

TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 126

【0328】 Hu135H3L1 的重鏈序列：

DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKR  
 LEWVAYINSGGNYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT  
 AVYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS  
 TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
 VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA  
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
 GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH  
 NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 101

【0329】 Hu135H1L1、Hu135H2L1、Hu135H3L1 的輕鏈序列：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSLNFMHWYQQKPGKSPKR  
 WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQRSSTF  
 GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW  
 KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH  
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 47

【0330】 Hu140H4L5 的重鏈序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWIGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPTSTAYIQLSSLRSED  
 TAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS  
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT  
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG  
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
 YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 127

【0331】 Hu140H5L5、Hu140H5L5-11 的重鏈序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPG  
 QGLEWMGRIDPNSGVTKYNEKFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSE  
 DTAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN  
 HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 89

【0332】 Hu140H4L5、Hu140H5L5 的輕鏈序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASGVPARFSGSGSGTSTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSY  
 PPTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK  
 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACE  
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 128

【0333】 Hu140H5L5-11 的輕鏈序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERAQLSCSSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRL  
 LIYDTYNLASGVPDRFSGSGSGTSTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSY  
 PPTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK  
 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACE  
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 90

【0334】 備註：上述抗體全長序列中，單下劃線部分為抗體 CDR 序列，斜體部分為抗體恆定區序列，其中 CDR 是根據 Kabat 編號。

【0335】 本揭露實施例中的陽性對照抗體 REGN-5381(可變區序列參見 WO2020086406A2)與 XX16 V(可變區序列參見 WO2020250159A1)的輕重鏈序列如下：

【0336】 REGN-5381 重鏈序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPG  
QGLEWMGWIKPNSGGTNSAQRFRITMTWDTISISTAYMELSLRS  
DDTAVYYCSRGGPVMNYYYYYGMVWVGGTITVTVSSASTKGPSVF

PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVL  
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP  
 PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV  
 QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKE  
 YKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK  
 SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO : 91

【0337】 REGN-5381 輕鏈序列：

NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDSYLNWYQQKPGKAP  
KLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGKDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSI  
PTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA  
 KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHK  
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 92

【0338】 REGN-5381-m 重鏈序列(REGN-5381 可變區+mouse IgG2a  
 重鏈，IMGT accession No. V0085)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPG  
QGLEWMGWIKPNSGGTNSAQRFOGRITMTWDTISISTAYMELSLRS  
DDTAVYYCSRGGPVMNYYYYYGMVWVWGQGTITVSSAKTTAPSVY  
 PLAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVL  
 QSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKIEPRGPTIKP  
 CPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPD

VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKE  
 FKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEMTKKQVTLT  
 CMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRV  
 EKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

SEQ ID NO : 93

【0339】 REGN-5381-m 輕鏈序列(REGN-5381 可變區+mouse kappa  
 輕鏈，Uniprot accession No. P01837)：

NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDSYLNWYQQKPGKAP  
KLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGKDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSI  
PTFGQGTRLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI  
 NVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHN  
 SYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK

SEQ ID NO : 94

【0340】 XX16 V 重鏈序列：

QVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGK  
GLEWVSVIESKGNIFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED  
TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL  
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS  
 SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT  
 HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP  
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 95

【0341】 XX16 V 輕鏈序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPK  
LLIYTASTLQSGVPSRFSSGSGGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK  
PRTEGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPRE  
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKH  
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 96

【0342】 本揭露中揭露的陰性對照抗體 RC25 V(可變區參照  
US6114143A 中的 RC25)輕重鏈如下：

【0343】 RC25 V 重鏈：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSWIGWFRQAPGQ  
GLEWIGDIYPGGGYTNYNEIFKGKATMTADTSTNTAYMELSSLRSED  
TAVYYCSRGIPGYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE  
STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
VTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP  
SSIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC  
SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO : 97

【0344】 RC25 V 輕鏈：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMSCKSSQSLLSGSDQKNYLTWYQQ  
KPGKAPKLLIYWASTGESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLOPEDIATYY  
CQNDYSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL  
LNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS  
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 98。

### 測試例

#### 測試例 1：ELISA 實驗檢測抗 NPR1 抗體與 hNPR 蛋白的結合

【0345】藉由 ELISA 方法檢測抗 NPR1 抗體結合 hNPR1，hNPR2，hNPR3 的結合活性。具體實驗方法如下：分別將 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  hNPR1 抗原 (hNPR1，SEQ ID NO：1；hNPR2，Abcam，Cat. No. Ab201371；hNPR3，Abcam，Cat. No. Ab114355)於 37°C 包被 3 小時，隨後用含有 5% 脫脂奶粉的 PBS 進行封閉，於 4°C 孵育過夜。使用 pH7.4 的 PBS 清洗三次後，首孔加入 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  抗 NPR1 抗體，後續孔以 5 倍濃度梯度稀釋，37°C 孵育 1.5 小時。使用 pH7.4 的 PBS 清洗三次後加入 Anti-human IgG HRP (Jackson，Cat. No. 109-035-003) 孵育 45 分鐘。使用 pH7.4 的 PBS 清洗六次後進行顯色讀值。實驗結果見圖 1A 至圖 1C 與表 18。實驗結果表明，本揭露的抗 NPR1 抗體均與 hNPR1 具有結合，但與同家族的 hNPR2，hNPR3 沒有結合。

表 18. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR 蛋白的 ELISA 實驗結果

	hNPR1 EC <sub>50</sub> (nM)	hNPR2 EC <sub>50</sub> (nM)	hNPR3 EC <sub>50</sub> (nM)
Hu102H4L6	1.32	N.B	N.B
Hu128H3L1-6	1.84	N.B	N.B
Hu135H3L1	0.02	N.B	N.B
Hu140H5L5-11	8.65	N.B	N.B
RC25 V	N.B	N.B	N.B

註釋：N.B 表示無結合。

### 測試例 2：抗 NPR1 抗體刺激產生 cGMP 實驗

【0346】抗 NPR1 抗體與 NPR1 結合後會刺激下游信號通路產生 cGMP，本實驗藉由檢測 cGMP 可以明確抗體的激動活性。具體實驗方法如下：配置 1×反應緩衝液：5 mM MgCl<sub>2</sub>，10 mM HEPES pH7.4，0.5 mM IBMX in EBSS，並用反應緩衝液配置不同濃度抗 NPR1 抗體。首孔濃度為 300 μg/mL，後續孔以 3 倍濃度梯度稀釋。將配製好的抗體以 5 μL/孔加入 384 孔板。同時，將 hNPR1-CHOK1 細胞用 pH7.4 的 PBS 清洗 2 次，用反應緩衝液重新懸浮至 3E6 細胞/mL，以 5 μL/孔加入 384 孔板中。混合完畢後，300g 離心 1 分鐘，放入 37°C 烘箱孵育 30 分鐘。隨後按試劑盒說明書 (Cisbio, Cat. No. 62GM2PEG) 進行後續操作。實驗結果見表 19-1 至表 19-5，和圖 2。

表 19-1. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗一			
抗體	E <sub>min</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
CHI-102	0.23	0.57	54.9
Hu102H3L6	0.16	0.61	48.5
Hu102H4L6	0.17	0.65	45.9
Hu102H5L6	0.21	0.59	43.6
RC25 V	無法擬合	0.61	無法擬合

表 19-2. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗二			
抗體	E <sub>min</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
CHI-127	0.077	0.43	42.7
Hu127H4L1	0.077	0.60	45.6
Hu127H4L3	0.087	0.48	51.4
Hu127H4L5	0.068	0.59	32.4
Hu127H4L6	0.073	0.54	38.5
Hu127H7L1	0.081	0.50	55.8
Hu127H7L3	0.066	0.54	56.5
Hu127H7L5	0.068	0.51	42.6
Hu127H7L6	0.063	0.49	35.5
Hu127H8L1	0.083	0.45	62.6
Hu127H8L3	0.072	0.46	48.6
Hu127H8L5	0.065	0.43	42.0
Hu127H8L6	0.068	0.42	36.6

表 19-3. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗三			
抗體	E <sub>min</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
Hu128H3L1	0.055	0.54	5.8
Hu128H3L2	0.057	0.54	4.6
RC25 V	無法擬合	0.51	無法擬合

表 19-4. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗四			
抗體	E <sub>min</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
Hu128H3L1-6	0.050	0.59	7.9
RC25 V	0.550	0.60	無法擬合

表 19-5. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗五			
抗體	E <sub>min</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
Hu135H1L1	0.220	0.43	116.2
Hu135H2L1	0.143	0.45	185.5
Hu135H3L1	0.179	0.43	170.9
RC25 V	0.383	0.45	無法擬合

表 19-6. 抗 NPR1 抗體結合 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP 能力

實驗六			
抗體	Emin	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)
Hu140H5L5	0.060	0.34	40.9
Hu140H5L5-11	0.053	0.37	36.0
RC25 V	0.425	0.43	無法擬合

【0347】 實驗結果顯示，本揭露的抗 NPR1 抗體均能刺激 hNPR1-CHOK1 細胞產生 cGMP。

### 測試例 3：抗 NPR1 抗體與 NPR1 結合內吞實驗

【0348】 抗 NPR1 抗體與 NPR1 結合後會發生內吞，本實驗檢測抗 NPR1 抗體發生內吞的強弱。具體實驗方法如下：調節 hNPR1-CHOK1 細胞密度到 4E5 細胞/mL，加入 50 $\mu$ L/孔到細胞 96 孔板中。使用 CHO-K1 培養基(DMEM/F12+10% FBS，Cat. No. Hyclone SH30023.01；生工生物，A500023-0100)配製待檢測抗體，將 20  $\mu$ g/mL 抗 NPR1 抗體加入到細胞 96 孔板中，並在培養箱中孵育 10 分鐘、1 小時、7 小時或 24 小時。在 10 分鐘、1 小時、7 小時或 24 小時時，棄去培養上清，加入胰酶消化細胞，轉入新的 96 孔板中，300 g 離心 5 分鐘，並用 1% BSA/PBS 清洗兩次。使用 1% BSA/PBS 配製檢測抗體(REGN-5381-m)，100  $\mu$ L/孔重新懸浮細胞，4 $^{\circ}$ C 孵育 1 小時。隨後使用 1% BSA/PBS 清洗兩次，加入 APC anti-mouse IgG (Biolegend Cat. No. 405308)，4 $^{\circ}$ C 孵育 40 分鐘。使用 PBS 清洗兩次並使用 1% BSA/PBS 重新懸浮細胞，藉由流式細胞儀(Thermo

fisher, Attune Nxt) 檢測螢光信號強度，每孔分析 10000 個細胞數據。實驗結果見圖 3 與表 20。

表 20. 抗 NPR1 抗體與 hNPR1-CHOK1 結合內吞實驗

	Con ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	hNPR1-CHOK1 (Ratio* (無 ANP))			
		10 min	1 h	7 hrs	24 hrs
REGN-5381	20	0.56 $\pm$ 0.04	0.46 $\pm$ 0.01	0.30 $\pm$ 0.01	0.39 $\pm$ 0.01
Hu102H4L6	20	1.14 $\pm$ 0.01	0.58 $\pm$ 0.07	0.53 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.06
Hu128H3L1-6	20	1.30 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.05	0.82 $\pm$ 0.06
Hu135H3L1	20	0.85 $\pm$ 0.02	0.67 $\pm$ 0.00	0.63 $\pm$ 0.03	0.76 $\pm$ 0.01
Hu140H5L5-11	20	1.31 $\pm$ 0.07	0.86 $\pm$ 0.04	1.11 $\pm$ 0.06	1.02 $\pm$ 0.00
RC25 V	20	1.21 $\pm$ 0.01	1.03 $\pm$ 0.2	1.03 $\pm$ 0.04	1.32 $\pm$ 0.06

\*Ratio：內吞後細胞表面殘留的 NPR1 抗原數量與初始 NPR1 抗原數量的比值。

【0349】實驗結果顯示，本揭露的抗 NPR1 抗體的內吞弱於陽性對照抗體，因此細胞表面保留的 NPR1 抗原量更高。更弱的內吞可以保證抗 NPR1 抗體具有更持久，更穩定的藥物代謝與藥效。

#### 測試例 4：抗 NPR1 抗體在內吞處理後細胞中的刺激 cGMP 產生實驗

【0350】NPR1 抗體與 NPR1 結合後會發生內吞，內吞後抗原表達量會降低，進而影響抗 NPR1 激動劑抗體的激動活性，本實驗檢測 NPR1 內吞處理後的細胞上 NPR1 激動劑抗體的激動活性。具體實驗方法如下：調節 hNPR1-CHOK1 細胞密度到 4E5 細胞/mL，加入 2mL/孔到細胞 6 孔板

中。使用培養基配製待檢測抗體，1mL/孔加入到細胞 6 孔板中(終濃度 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。培養箱過夜孵育。使用 pH 7.4 的 PBS 清洗細胞兩次後，用測試例 1 中方法，使用該抗 NPR1 抗體內吞處理後的細胞進行抗 NPR1 抗體刺激 cGMP 產生實驗。實驗結果見圖 4A 和圖 4B 與表 21。表中數據以信號變化總和表徵內吞處理前後細胞中刺激 cGMP 產生的窗口值，即每個檢測濃度下，未經內吞處理的細胞 cGMP 檢測的信號值與內吞處理後細胞 cGMP 檢測的信號值的差值的絕對值的總和。

表 21. 抗 NPR1 抗體在內吞處理前後細胞中刺激 cGMP 產生的窗口值

抗體	信號變化總和
REGN-5381	1.08
XX16 V	1.83
Hu102H4L6	0.48
Hu140H5L5-11	0.67
RC25 V	0.11

【0351】實驗結果顯示，本揭露的抗 NPR1 抗體相比陽性抗體在發生內吞後的細胞上具有差異更小的 cGMP 產生。

**測試例 5：抗 NPR1 抗體在 hNPR1 轉基因小鼠中 ANGII 模型的體內藥效實驗**

【0352】為評估抗 NPR1 抗體的體內藥效，使用 hNPR1 純合子轉基因小鼠，並使用 ANGII 進行造模，使小鼠發生進行性心衰伴隨高血壓。評估血壓，血漿、尿液中的 cGMP、尿液生化指標等參數評估抗體的降血壓藥效。

【0353】 具體造模與實驗方法如下：小鼠經過血壓儀保溫筒預適應和基礎血壓檢測後，在開始給藥前 3 天，將微型滲透泵(Alzet Micro-Osmotic Pump；型號 1004，微型泵中裝有血管緊張素 II 乙酸鹽，並設定平均泵速為 0.11  $\mu\text{L}/\text{小時}$ ，以遞送 1.5mg/kg/天 AngII)皮下埋置到小鼠肩胛骨區域。連續測量三天血壓，剔除血壓不好測和波動比較大的小鼠，首要參考平均動脈壓 MAP、次要參考體重進行分組，每組 8 隻，給藥體積為 10 mL/kg，分別於第 0、4、7、14、21 天皮下注射給藥。按計劃測量血壓，並收集第 2、6、9、11、16、18、25、29 天的血漿及第 2、6、9、11、16、18、25 天的累計尿液，測量相應的 cGMP 含量。

【0354】 實驗結果見圖 5A 至圖 5I 與表 22，表格中統計了 29 天的平均指標。

表 22. 抗 NPR1 抗體在 hNPR1 轉基因小鼠 ANGII 模型的體內藥效

抗體	平均動脈血壓 (MAP mmHG)	血漿中平均 cGMP 濃度 (nM)	尿液中平均 cGMP 濃度 (nM)	尿液中平均 Na <sup>+</sup> 濃度 (mM)	血漿中平均 NT-proBNP 濃度 (ng/ml)
陰性組	91.67 ****	36.57 **	1534.16	101.47	229.03
模型組	114.10	50.68	1845.57	80.93	385.88
25 mpk Hu102H4L6	103.67****	94.49***	3504.46*	110.60 (p=0.07)	207.27**
25 mpk Hu135H3L1	106.10***	70.41**	3370.33	107.92 (p=0.12)	265.62 (p=0.11)
9 mpk Hu128H3L1-6	103.06****	145.74***	6931.09**	101.35 (p=0.35)	253.51 (p=0.08)
9 mpk Hu140H5L5-11	106.81***	116.59***	6591.68***	105.94 (p=0.17)	267.43 (p=0.12)

註釋：NT-proBNP 是心臟功能障礙的生物標誌物。

【0355】統計分析：以模型組作為對照，使用雙因素 ANOVA 方法進行分析；

\* $p < 0.05$ ，\*\* $p < 0.01$ ，\*\*\* $p < 0.001$ ，\*\*\*\* $p < 0.0001$

【0356】實驗結果顯示，本揭露的抗 NPR1 抗體均具有顯著的血壓控制效果與 cGMP 產生效果，並具有非統計學顯著的加快尿液中排鈉以及降低 NT-proBNP 的趨勢。另一方面，弱內吞分子 Hu102H4L6 在同等劑量與給藥頻率下，具有顯著高於陽性 REGN-5381 的終點血藥濃度 (圖 5G)。

#### 測試例 6：抗 NPR1 抗體體內藥物代謝動力學實驗

【0357】hNPR1 轉基因小鼠 3 隻/組，靜脈注射給藥，給藥劑量為 3 mpk，給藥後 5 min、1 d、2 d、4 d、7 d、10 d、14 d、21 d 採集全血 0.15 mL，不加抗凝劑，取血後在室溫放置 30 分鐘，1000g 離心 15 分鐘，取上清(血清)置於 EP 管中，於-20°C 保存。使用 Total IgG 方法製作不同樣品的標準曲線，由 OD450 值換算不同時間抗 NPR1 抗體於血清中的濃度，所得數據由 Phoenix WinNonlin 軟體分析計算藥物代謝動力學相關參數。實驗結果見表 23。

表 23. 抗 NPR1 抗體體內藥物代謝動力學實驗結果

	140H5L5-11 3 mpk
t1/2(d)	7.5
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	87.01
AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ )	9383.51
AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ )	11034.04
V <sub>z</sub> (mL/kg)	72.23

CL(mL/day/kg)	6.94
MRT 0-∞ (h)	247.73

註釋：  $t_{1/2}$  = 終末消除半衰期； $C_{max}$  = 峰值濃度； $AUC_{0-t}$  = 藥時曲線下面積； $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \text{末端點濃度}/\text{末端消除速率}$ ； $V_z$  = 表觀分佈容積； $CL$  = 抗體隨時間的清除率； $MRT_{0-\infty}$  = 平均駐留時間。

【0358】 實驗結果顯示，140H5L5-11 在 3 mpk 時具有較好的小鼠體內藥物代謝動力學表現。

【0359】 雖然為了清楚的理解，已經借助於附圖和實例詳細描述了上述發明，但是描述和實例不應當解釋為限制本揭露的範圍。本文中引用的所有專利和科學文獻的揭露內容藉由引用完整地清楚結合。

#### 【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 originalFreeTextLanguageCode="zh"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="910369中文序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-
06-18">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>113121357</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2024-06-07</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>724060</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>202310675148.4</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-06-08</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">應晗笑</InventorName>
  <InventorNameLatin>Hanxiao YING</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗NPR1抗體及其醫藥用途</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">ANTI-NPR1 ANTIBODY AND THE PHARMACEUTICAL USE
THEREOF</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>128</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>673</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..673</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>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..673</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hNPR1-hFc</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GNLTVAVVPLANTSYPWSWARVGPVELALAQVKARPDLLPGWTVRTVLGSSSENALGVCSD
TAAPLAAVDLKWENPAVFLGPGCVYAAAPVGRFTAHRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGDFVAALHR
RLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRNLITVDHLEFAEDDLSHYTRLLRTPRKRVIYICSSPDAFRTL
MLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSARQAFQAAKIITYKDPDNPEYLEFLKQLKHLAY
EQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQAVTETLAHGGTVDGENITQRMWNRSFQGVTYLKDSSGDRETDFSLWDM
D PENGAFRVVNLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPDPKPCGFDNEDPACNQDHLSTLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP
VLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>673</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..673</INSDFeature_location>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q5">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..673</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>cNPR1-hFc</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GNLTVAVVPLANTSYPWSWARVGPVELALARVKARPDLLPGWTVRTVLGSSSENALGVCSD
TAAPLAAVDLKWEHNPA AFLGPGCVYAAAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGDFVAALHR
RLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRNLITVDHLEFAEDDL SHYTRLLRTMPRKGRVIYICSSPDAFRTL
MLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPW ERGDQDVSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQKHLAR
EQNFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQAVTETLAHGGTVTDGENITQRMWNR SFQGV TGYLKI DSSGDRETDFSLWDMD
PETGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPDP I PKCGFDNEDPACNQDHLSTLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP
VLSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>673</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..673</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>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..673</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>rNPR1-hFc</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SDLTVAVVPLTNTSYPWSWARVGPVELALARVKARPDLLPGWTVRMVLGSSENAAGVCSD
TAAPLAAVDLKWHEHSPAVFLGPGCVYSAAPVGRFTAHRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTRTGPSHVKLGDFVTALHR
RLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVEGLYMRVRERLNI TVNHQEFVEGDPDHYPKLLRAVRRKGRVIYICSSPDAFRNL
MLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLKSAQGLVPQKPWERGDGQDRSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKLLAD
KKFNFTVEDGLKNIIPASFHDGLLLYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVTYLKI DRNGDRD TDFSLWDMD
PETGAFRVVLNYNGTSQELMAVSEHKLYWPLGYPPPDPKCGFDNEDPACNQDHFSTLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1061</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1061</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1061</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hNPR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLPLANTSYPWSWARVGPVELA
LAQVKARPDLPGWTVRTVLGSSNALGVCSDTAAPLAAVDLKWEHNPAVFLGPGCVYAAAPVGRFTAHRVPLLTAGAP
ALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGFVAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAE
DDL SHYTRLLRTPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSA
RQAFQAAKIITYKDPDNPEYLEFLKQKHLAYEQNFMTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQA VTETLAHGGTVTDGENITQ
RMWNRSFQGVTYGLKIDSSGDRETDFSLWMDPENGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPDPKCGFDNEDP
ACNQDHLSTLEVLALVGSLSLLGILIVSFFIYRKMQLKELASELWVRVWEDVEPSSLERHLRSAGSRLTSGRGSNYGS
LLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHM RDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQD
ILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMFLHNGAICSHGNLKSNNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDLDP EQGHTVYAKKLWT
APELLRMASPPVGRSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFHVEGLDLSPEKIEIERVTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLMQR
CWAEDPQERPPFQQIRLTLRKFNRENSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRAEALLYQILPHSVAEQLK
RGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTTLLNDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGLHA

```

```

CEVARMALALLDAVRSFRIRHRPQEQRLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDVTNTASRMESNGEALKIHLSSETKA
VLEEFGGFELELRGDVEMKGGKVRTYWLLGERGSSTRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1061</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1061</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>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1061</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>cNPR1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MPGPRRPAGSRLRLLLLLLPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLPLANTSYPWSWARVGPVELA
LARVKARPDLLPGWTVRTVLGSSENALGVCSDTAAPLAAVDLKWEHNPA AFLGPGCVYAAAPVGRFTAHRVPLLTAGAP
ALGFGVKDEYALTTRAGPSYAKLGFVAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAE
DDLSHYTRLLRTPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPW ERGDGQDVSA
RQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKHLAREQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQA VTETLAHGGTVTDGENITQ

```

RMWNRSFQGVTYLKDSSGDRETDLSLWMDPETGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGYPPPDIPKCGFDNEDP  
ACNQDHLSTLEVLALVGSLSLLSILIVSFFIYRKMQLKELASELWRVRWEDVEPSSLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGS  
LLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQD  
ILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMFLHNGAICSHGNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDLDP EQGHTLYAKKLWT  
APELLRMASPPVGRSQAGDIYSFGIILQEI ALRSGVFHVEGLDLSPEI IERVTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLMQR  
CWAEDPQERPPFQI RLTLRKFNRENSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRAEALLYQILPHSVAEQLK  
RGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGLHA  
CEVARMALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDVTNTASRMESNGEALKIHLSSSETKA  
VLEEFGGFELELRGDVEMKGGKVRTYWLLGERGSSTRG</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="6">

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>1057</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..1057</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier\_name>mol\_type</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>protein</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q17">

<INSDQualifier\_name>organism</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature\_qual>

</INSDFeature>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>CHAIN</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..1057</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier id="q18">

<INSDQualifier\_name>note</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>rNPR1</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPGSRRVRPRLRLLLLPLLLLRGGHASDLTVAVVLPLTNTSYPWSWARVGPVELALARV
KARPDLLPGWTVRMVLGSSENAAGVCSDTAAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPVGRFTAHRVPLLTAGAPALGI
GVKDEYALTRTGP SHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVEGLYMRVRERLNI TVNHQEFVEGDPD
HYPKLLRAVRRKGRVIYICSSPDAFRNLMLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLKSAQGLVPQKPWERGDGQDRSARQAF
QAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTVEDGLKNIIPASFDGLLLYVQAVTETLAQGGTVDGENITQRMWN
RSFQGVGTGYLIDRNGDRDTSFLWMDMPETGAFRVVLNYNGTSQELMAVSEHKLYWPLGYPPPDV PKCGFDNEDPACNQ
DHFSTLEVLALVGSLSLSFLIVSFFIYRKMQLKELVSELWRVRWEDLQSSLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGSLT
EGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHM RDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILEN
ESITLDWMFRYSLTNDIVKGMFLHNGAICSHGNLKSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKLWTAPEL
LRMASPPARGSQAGDVYSFGIILQEI ALRSGVFYVEGLDLSPEI IERVTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCAE
DPQERPPFQQIRLALRKFNKENSNI LDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRAEALLYQILPHSVAEQLKRGET
VQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVA
RMALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDVTNTASRMESNGEALKIHLSSSETKAVLEE
FDGFELELRGDVEMKGGKVRTYWLLGERGCSTRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q20">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-102-1-VH</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSTYAMSWVRQTPEKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDTAMYCYTRDQTTVVVHWFYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q24">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-102-1-VL</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSINMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLGSGVPARFS
GSGSGTSYSLT ISSMEAGDAATYYCHQRNSYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-127-1 -VH</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAYLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYFMNWVMQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTVHMELRSLASEDSAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q31">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q32">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-127-1-VL</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESQV
PARFSGSGSRRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q33">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-128-VH</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGRGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
  KFKSKATLTVDKPSSPAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSSYLGRYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <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="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-128-VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSATSSVSYMYWYQKPGSSPRLLIYDTYNLASRVPIRFS
GSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQWSSYPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-135-VH</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLKLSCVASGFSISTYGMSSWVRQTPEKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNARNTLYLQMSLKS EDTAMY YCTRDRTTIVVHWYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q41">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-135-VL</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSLNFMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLAGVPARFS
GSGSGTSYSLT ISSMEAEDAATYYCHQRSSTFGGGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q44">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-140-VH</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGRGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
KFKSKVTLTVDKPSSPAYIQLSSLTSEDSAVYYCARSGLRRYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <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="q47">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>NPR1-CHAb-SFM-140-VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSVSYMYWYQKPGSSPRLLIFDTYNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTINRMEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <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="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q51">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>m102-HCDR1</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q53">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m102-HCDR2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISRGGDYIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</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>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q57">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>m102-HCDR3</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQTTVVVHWYFDV</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 20" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m102-LCDR1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSSINYMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <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="q62">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q63">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>m102-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTSKLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <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="q65">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m102-LCDR3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HQRNSYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <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="q68">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m127-HCDR1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYFMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q71">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m127-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RINPYNGDTFYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</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>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q75">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>m127-HCDR3</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RGYGNRGYWYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q77">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m127-LCDR1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASESVDSYGNSFMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q80">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q81">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>m127-LCDR2</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LASTLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <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="q83">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q84">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m127-LCDR3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQNNEDPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <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="q86">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>m128-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYWMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q89">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m128-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIDPNSGVTKYNEKFKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q92">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m128-HCDR3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSYLGRYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q95">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m128-LCDRI</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SATSSVSYMY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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="q98">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q99">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>m128-LCDR2</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTYNLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <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="q101">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m128-LCDR3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQWSSYPPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
  <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="q104">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q105">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m135-HCDR1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TYGMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q107">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q108">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>m135-HCDR2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YINSGGNYIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>m135-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DRTTIVVHWYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q113">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m135-LCDRI</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASSSLNFMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <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="q116">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m135-LCDR3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HQRSST</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q119">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m140-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIDPNSGVTKYNEKFKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q308">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q309">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>m140-HCDR3</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGGLRRYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q310">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q311">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>m140-LCDR1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASSSVSYMY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
<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="q312">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q313">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>IgG1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 44" >
  <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="q314">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q315">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>constant region of light chain</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
  DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
  <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="q316">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q317">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu102VH4-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q318">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q319">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu102VH4-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISRGGDYIYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>210</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q320">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q321">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu135H3L1-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCSASSSLNFMHWYQQKPGKSPKRWIYDTSKSLASGVPSRFS
GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQRSSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q322">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q323">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu102VH1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKRLEWVSYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q324">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q325">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu102VH2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q326">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q327">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>hu102VH3</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDQTTVVVHWFYFDVWGQTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q328">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q329">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>hu102VH4</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDSAVYYCTRDQTTVVVHWFYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q330">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q331">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu102VH5</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDTTQTTVVVHWFYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q332">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q333">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu102VL3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSIYMHYQQKPGQAPRRWIYDTSKSLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISLLEPEDFAVYYCHQRNSYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q334">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q335">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu102VL4</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSINYMHWYQQKPGQSPKRWIYDTSKSLASGVPARFS
    GSGSGTDYTLTISLLEPEDFAVYYCHQRNSYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q336">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q337">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu102VL5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSINMHWYQQKPGKAPKRWIYDTSKSLASGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQRNSYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q338">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q339">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu102VL6</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCSASSSINYMHWYQQKPGKSPKRWIYDTSKLGSGVPSRFS
GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQRNSYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q340">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q341">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu127VH4/ VH7/ VH8-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RINPYSGDTFYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q342">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q343">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu127VH4</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAYLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTGYFMNWVRQAPGKGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q344">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q345">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu127VH7</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGTFMNVWRQAPGGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q346">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier id="q347">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>hu127VH8</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGTFMNVWRQAPGQGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q348">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q349">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu127VL1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCREASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESGV
PDRFSGSGSRRTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q350">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q351">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu127VL3</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCREASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESGV
PDRFSGSGSRRTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q352">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q353">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu127VL4</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLES
    PARFSGSGSRRTDFTLT ISSLEAEDVAVYYCQQNNEDPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 64" >
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q354">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q355">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu127VL5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGKAPKVL IYLASTLESGV
PSRFGSGSRTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQNNEDPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 65" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q356">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q357">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu127VL6</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQLTQSPSSLASVGRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGKPPKVL IYLASTLESGV
PSRFGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNEDPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q358">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q359">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu128VH1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q360">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q361">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu128VH2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTMTVDKPSSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q362">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q363">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu128VH3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q364">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q365">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>hu128VH4</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPRGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <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="q366">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q367">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>hu128VL1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASRIPARFS
GSGSGTDYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<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="q368">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q369">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu128VL2</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYDTYNLASRIPARFS
GSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <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="q370">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q371">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu128VL3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSATSSVSYMYWYQQKPDQSPKLLIYDTYNLASRVPSRFS
GSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 73" >
  <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="q372">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q373">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu128VL1-6-LCDR2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DTYNLGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 74" >
  <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="q374">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q375">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu128VL1-6</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLKCSATSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLGSRI PARFS
GSGSGTDYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q376">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q377">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu135VH3-HCDR2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YINSGGNYIYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q378">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q379">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu135VH1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q380">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q381">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu135VH2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFSISTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q382">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q383">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>hu135VH3</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q384">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q385">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu135VL1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGRVTITCSASSSLNFMHWYQQKPGKSPKRWIYDTSKSLASGVPSRFS
GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQRSSTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q386">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q387">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu140VH3</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGRGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPSSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGLRRYFDVWGQGT TTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q388">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q389">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hu140VH4</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPTSTAYIQLSSLRSED TAVYYCARSGLRRYFDVWGQGT TTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q390">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q391">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>hu140VH5</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
  KFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLRRYFDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
  <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="q392">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q393">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu140VL3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISLLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <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="q394">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q395">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu140VL5</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASGVPARFS
GSGSGTSYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <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="q396">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q397">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu140VL5-11</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERAQLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASGVPDRFS
GSGSGTSYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <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="q398">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q399">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>IgG1 LALA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q400">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q401">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu102H4L6-HC</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDSAVYYCTRDQTTVVVHWFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>211</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..211</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q402">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..211</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q403">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu102H4L6-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCSASSSINMHWYQQKPGKSPKRWIYDTSKLAGVPSRFS
GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCHQRNSYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q404">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q405">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu140H5L5-11-HC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGLRRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q406">

```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q407">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu140H5L5-11-LC</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERAQLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASGVPDRFS
GSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q408">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q409">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>REGN-5381-HC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKASGYTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNSGGTNSAQ
RFQGRITMTWDTSI STAYMEL SRLSDDTAVYYCSRGGPVMNYYYYYGM DVWGQTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRST
SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV D HKPSNTKVKDRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q410">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q411">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>REGN-5381-LC</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIDSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRF
SGSGSGKDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSIPTFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q412">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q413">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>REGN-5381-m-HC</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQGLEWMGWIKPNSGGTNSAQ
RFQGRITMTWDTSI STAYMELSRLSDDTAVYYCSRGGPVMNYYYYYGM DVWGQGT TTVVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDT
TGSSVT LGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDK KIE
PRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHRED
YNSTLRVVSALPIQH QDWM SGEKFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPE
DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q414">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q415">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>REGN-5381-m-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIDSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRF
SGSGSGKDFLTLSLQPEDFATYYCQQSYSIPTFGQGRLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKD
INVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRENEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q416">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q417">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>XX16 V-HC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q418">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q419">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>XX16 V-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYTASTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q420">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q421">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>RC25 V-HC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNSWIGWFRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYNE
IFK GKATMTADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGI PGYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSSLG</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q422">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q423">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>RC25 V-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTMSCKSSQSLNLSGDQKNYLTWYQQKPKGKAPKLLIYWASTGES
GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q424">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q425">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu128H3L1-6-HC</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPSSPAYMELSSLRSED TAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q426">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q427">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu128H3L1-6-LC</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLKCASATSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLGSRIPARFS
GSGSGTDYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q428">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```

<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q429">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu135H3L1-HC</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTCPCPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q431">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>

```

```
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q432">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-102-heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLKLSAASGFTFSTYAMSWVRQTPEKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDTAMYCYTRDQTTVVVHWFYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPKPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>211</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..211</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q434">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..211</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q435">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CHI-102-light chain</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSINYMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLGSGVPARFS
GSGSGTSYSLT ISSMEAGDAATYYCHQRNSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q437">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q438">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-127-heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAYLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYFMNWVMQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTVHMELRSLASEDSAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q440">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q441">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-127-light chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESGV
PARFSGSGSRDTFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPLTFGAGTKLELKRVAAPS VFI PPSDEQLKSGTASVVC LLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q443">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q444">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-128-heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
KFKSKATLTVDKPSSPAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSSYLGRYFDVWGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q446">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q447">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-128-light chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSATSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYDTYNLASRVPIRFS
GSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q449">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q450">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>CHI-135-heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLKLSCVASGFISI STYGMSWVRQTPEKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCTRDRTTIVVHWYFDVWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEP
KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>210</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q452">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q453">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CHI-135-light chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSLNFMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSK LASGVPARFS
GSGSGTSYSLT ISSMEAEDAATYYCHQRSSTFGGGTKLELKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q455">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q456">

```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>CHI-140 heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
KFKSKVTLTVDKPSSPAYIQLSSLTSEDSAVYYCARSGGLRRYFDVWGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC
DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q458">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q459">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>CHI-140-light chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASPGKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIFDTYNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTINRMEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGAGTKLELKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q461">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q462">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>Hu102H2L6-heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q464">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q465">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu102H3L6 heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMSWVRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDTTVVHWHYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q467">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q468">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Hu102H5L6 heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYISRGGDYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDQTTVVVHWYFDVWGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEP
KSCDKHTCPCPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVHLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q470">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q471">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu127H4L1 heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAYLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYFMNWVRQAPGKGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPEAEEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q473">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```

<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q474">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu127H7L1 heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGTFMNWVRQAPGQGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTCPCPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVMSHHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q476">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>

```

```
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q477">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu127H8L1 heavy chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGTFMNWVRQAPGQGLEWMGRINPYSGDTFYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGNRGYWFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q479">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q480">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu127H4L1_light chain</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESGV
PDRFSGSGSRRTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q482">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q483">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Hu127H4L3-light chain</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKVL IYLASTLESGV
PDRFSGSGSRDTFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQNNEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q485">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q486">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Hu127H4L5-light chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGKAPKVL IYLASTLESGV
PSRFGSGSRTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQNEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q488">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q489">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>Hu127H4L6-light chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQLTQSPSSLSASVGQRVTITCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPKPKVL IYLASTLESGV
PSRFGSGSRTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQNEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q491">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q492">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu128H2L1 heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTMTVDKPSSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSSYLGRYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC
DKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q494">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q495">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu128H2L1-light chain</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASRIPARFS
GSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q497">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q498">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu128H2L2-light chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYDTYNLASRIPARFS
GSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q500">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q501">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Hu135H1L1 heavy chain</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSSWRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q503">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q504">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Hu135H2L1-heavy chain</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</INSDSeq>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVKLVESGEGLVKPGGSLRLSCAASGFSISTYGMSWVRQAPGKRLEWVAYINSGGNYIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDRITIVVHWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q506">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q507">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Hu140H4L5-heavy chain</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGRIDPNSGVTKYNE
KFKSRVTLTVDKPTSTAYIQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLRRYFDVWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q509">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q510">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Hu140H4L5-light chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```

```
</INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
</INSDSeg_feature-table>  
<INSDSeg_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTYNLASGVPARFS  
GSGSGTSYTLISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPPTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE  
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeg  
_sequence>  
</INSDSeg>  
</SequenceData>  
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種抗 NPR1 抗體，其包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中，該重鏈可變區包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該輕鏈可變區包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82、80、81 或 15 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85、83、84 或 16 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51、48、49、50、52 或 7 中任一序列的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56、53、54、55 或 8 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：68、66、67、69 或 11 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：74、70、71、72 或 12 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：78、76、77 或 13 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79 或 14 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：58、59、60 或 9 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：61、62、63、64、65 或 10 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；

較佳地，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：82 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：85 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：68 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：74 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：78 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：58 中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：61 中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的胺基酸序列。

【請求項2】 如請求項 1 所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45、17 或 35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 或 18 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：73 或 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：75 或 36 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ

ID NO : 37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 57 或 24 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 28 的胺基酸序列；

較佳地，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO : 22 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO : 30 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO : 32

的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列；

更佳地，

a. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區的 HCDR1 包含 SEQ ID NO：45 的胺基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO：46 的胺基酸序列，和 HCDR3 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區的 LCDR1 包含 SEQ ID NO：20

- 的胺基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，和 LCDR3
- 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的抗 NPR1 抗體，其為鼠源抗體、嵌合抗體、人源化抗體或全人源抗體；較佳為人源化抗體。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82、80 或 81，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85、83 或 84，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51、48、49、50 或 52，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56、53、54 或 55，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：68、66、67 或 69，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：74、70、71 或 72，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：78、76 或 77，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：79，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：58、59 或 60，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：61、62、63、64 或 65，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

f. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 15，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 16，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；或

g. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 7，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 8，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；或

h. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 11，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 12，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；或

i. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 13，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 14，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；或

j. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 9，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 10，或與其具有至少 80% 序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 85 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 81 或 82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 84 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 51、49、50 或 52 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 56 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 68 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 74、70 或 71 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 67 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 70 或 71 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 78、76 或 77 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 79 的胺基酸序列；或

e. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 58 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 59 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 60 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 61、62、64 或 65 的胺基酸序列；或

f. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列；或

g. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列；或

h. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列；或

i. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列；或

j. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列；

更佳地，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：68 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：79 的胺基酸序列；

最佳地，

a. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：82 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列。

**【請求項5】** 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該抗 NPR1 抗體是抗體片段；較佳地，其中該抗體片段為 Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

**【請求項6】** 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗 NPR1 抗體，其中該抗 NPR1 抗體包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；

較佳地，該重鏈恆定區為人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變體的重鏈恆定區，該輕鏈恆定區為人 κ 或 λ 輕鏈恆定區；

更佳地，該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：86 或 43 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO：44 的胺基酸序列。

【請求項7】如請求項 6 所述的抗 NPR1 抗體，其中該抗 NPR1 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO：89 或 127，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：90 或 128，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：110，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：111，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含 SEQ ID NO：87、112、113 或 114，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：88，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：102，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：103，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO：99 或 122，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：100、123 或 124，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：106，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：107，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO：101、125 或 126，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：47，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；

該重鏈包含 SEQ ID NO：108，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：109，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

e. 該重鏈包含 SEQ ID NO：115、116 或 117，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：118、119、120 或 121，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：104，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：105，或與其具有至少 85% 序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO：89 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：90 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列；或

c. 該重鏈包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列；或

d. 該重鏈包含 SEQ ID NO：101 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列；

更佳地，

a. 該重鏈包含 SEQ ID NO：89 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：90 的胺基酸序列；或

b. 該重鏈包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列。

**【請求項8】** 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 7 中任一項所述的抗 NPR1 抗體以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑；較佳地，該醫藥組成物中還包含至少一種第二治療劑。

**【請求項9】** 一種免疫偶聯物，其包含如請求項 1 至 7 中任一項所述的抗 NPR1 抗體和效應分子，其中，該效應分子偶聯至該抗 NPR1 抗體；較佳地，該效應分子選自抗腫瘤劑、免疫調節劑、生物反應修飾劑、凝集素、細胞毒性藥物、發色團、螢光團、化學發光化合物、酶、金屬離子，以及其任何組合。

**【請求項10】** 一種分離的核酸，其編碼如請求項 1 至 7 中任一項所述的抗 NPR1 抗體。

**【請求項11】** 一種宿主細胞，其包含如請求項 10 所述的分離的核酸。

**【請求項12】** 一種用於檢測樣品中的 NPR1 肽或其片段的方法，該方法包括將該樣品與如請求項 1 至 7 中任一項所述的抗 NPR1 抗體接觸，並檢測該抗 NPR1 抗體與該 NPR1 肽或其片段之間的複合物的存在；其中檢測到該複合物表明存在該 NPR1 肽或其片段。

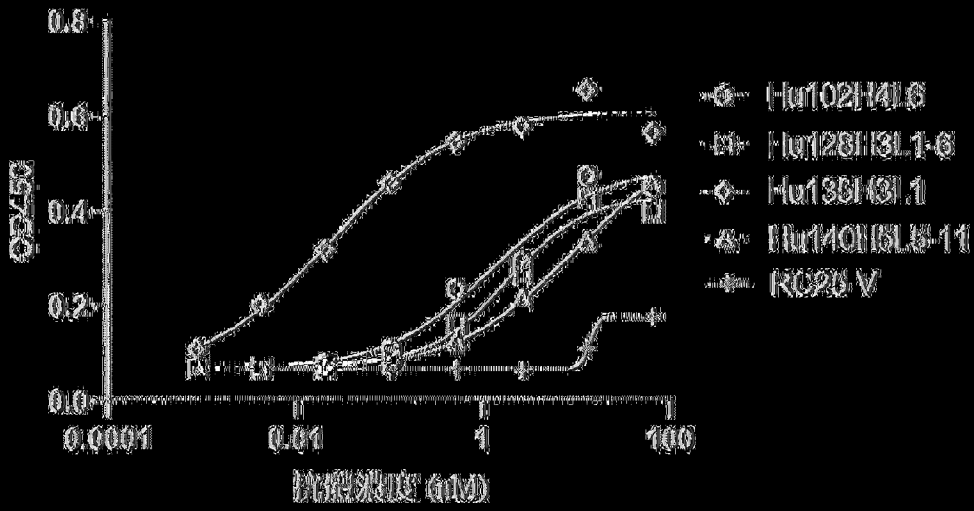
**【請求項13】** 一種治療、預防或改善與 NPR1 相關的疾病或病症的方法，該方法包括向受試者施用治療有效量或預防有效量的如請求項 1 至 7 中任

- 一項所述的抗 NPR1 抗體、或如請求項 8 所述的醫藥組成物、或如請求項 9 所述的免疫偶聯物。

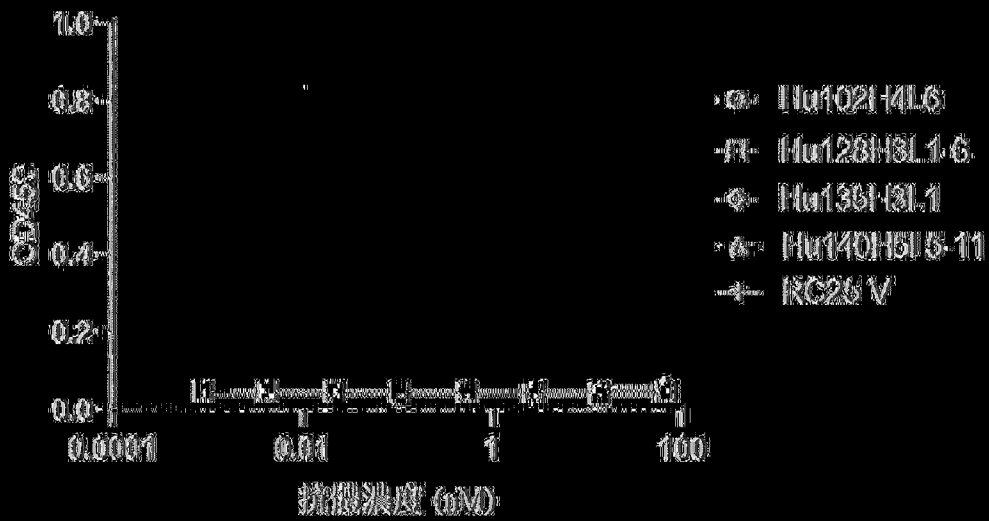
【請求項14】 如請求項 13 所述的方法，其中該與 NPR1 相關的疾病或病症選自心衰竭，高血壓，周圍血管疾病，冠狀動脈疾病(CAD)，缺血性心臟病(IHD)，二尖瓣狹窄和返流，心絞痛，肥厚性心肌病(HCM)，糖尿病性心肌病，室上性和室性心律失常，心律不齊，房顫(AF)，心臟纖維化，心房撲動，有害血管重塑，斑塊穩定，心肌梗死(MI)，子癇前症，肥胖症，腎衰竭，腎障礙，細胞因子釋放綜合症，慢性腎臟疾病，黃斑水腫，青光眼，中風，肺部疾病，炎症，哮喘，骨骼生長失調，骨折和糖尿病。

【請求項15】 如請求項 14 所述的方法，其中該心衰竭選自射血分數保留的心衰竭(HFpEF)，射血分數降低的心衰竭(HFrEF)，射血分數輕度降低的心衰竭(HFmrEF)，急性心肌梗死後心衰竭或急性代償性心衰竭；其中該高血壓為難治性高血壓。

〔發明圖式〕



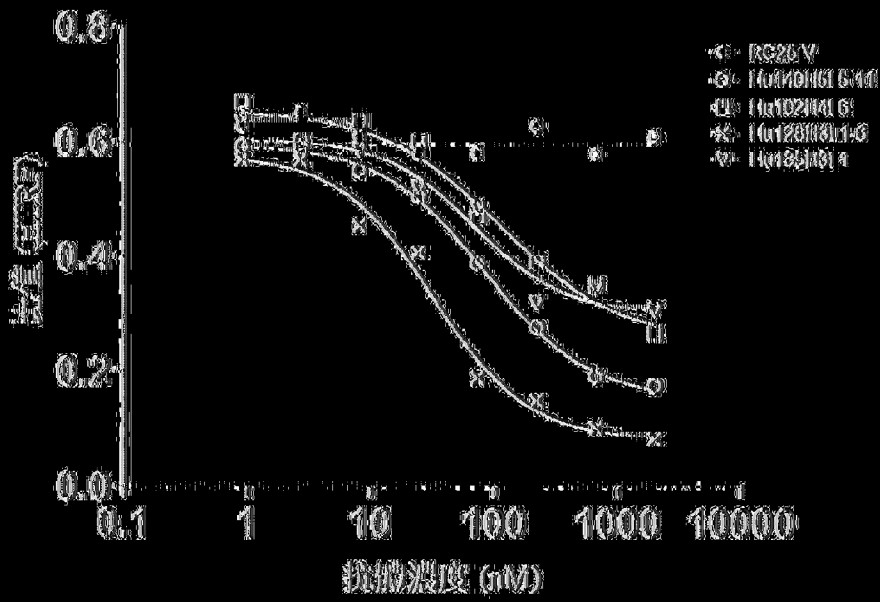
〔圖1A〕



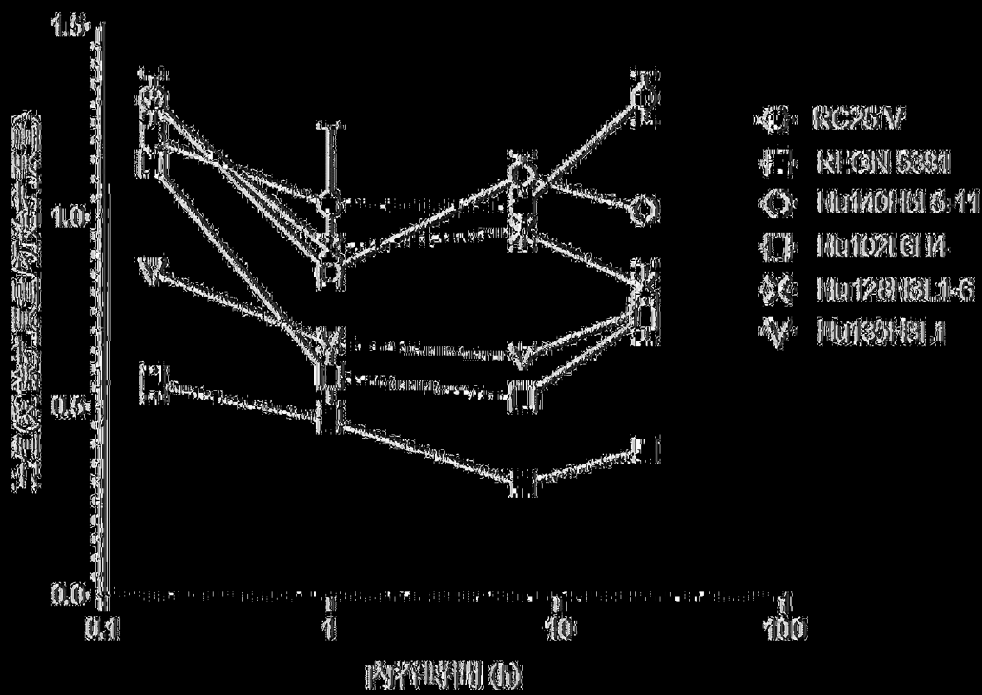
〔圖1B〕



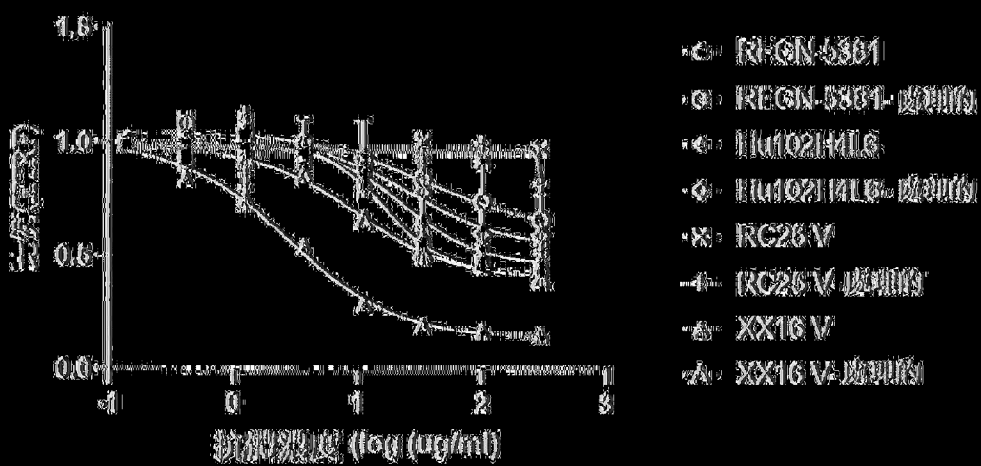
〔圖1C〕



〔圖2〕



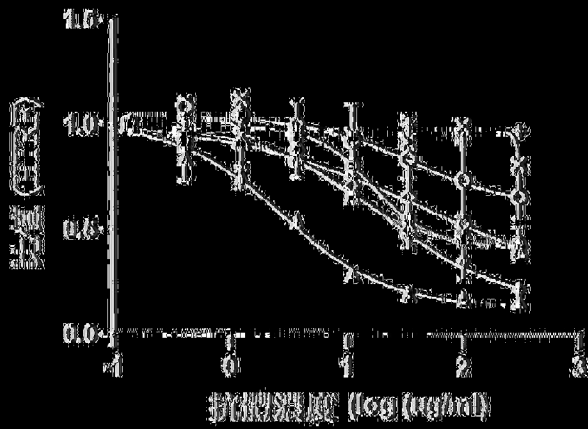
【圖3】



【圖4A】

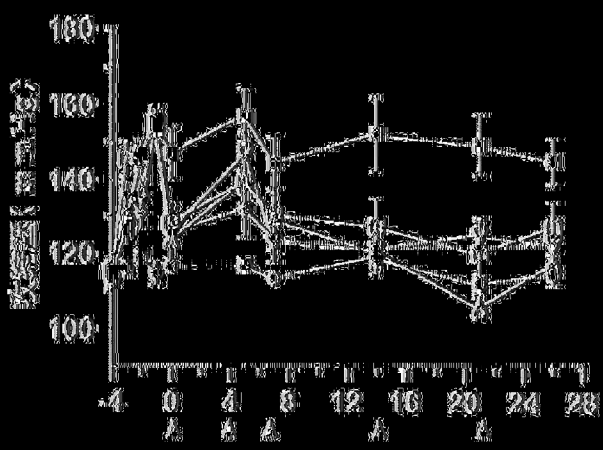
7

8



- RECON-5887
- ◐ RECON-5887-處理的
- △ XX16 V
- ◒ XX16 V-處理的
- RC26 V
- ◑ RC26 V-處理的
- ◇ Hu140161 5-11
- ◕ Hu140161 5-11-處理的

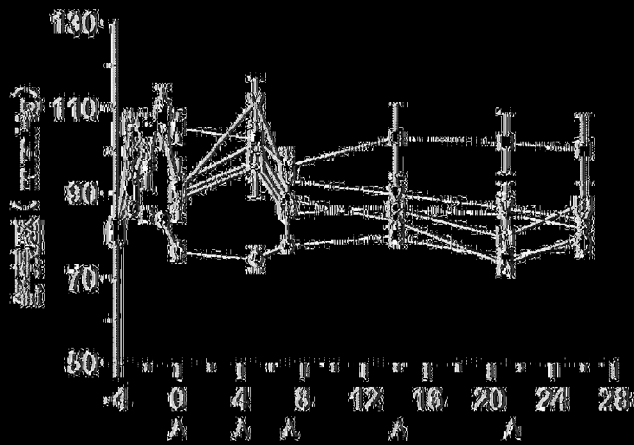
【圖(4)】



- 除根組
- 假根組
- △ 25 mpk Hu102111 6
- ◇ 25 mpk Hu136118 1
- ▽ 0 mpk Hu128113 1-6
- ☆ 0 mpk Hu140151 5-11
- ◐ 0 mpk

【圖(5)】

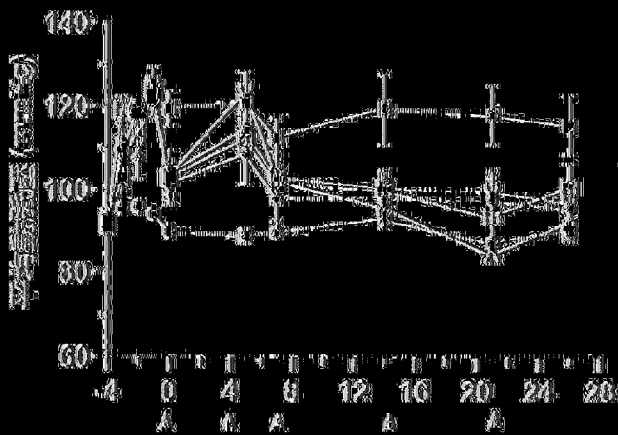
【圖(5A)】



時間 (時)

【圖5B】

- 除根組
- 根組
- 25 mg/kg Hur102114L6
- ✦ 25 mg/kg Hur133113L1
- △ 5 mg/kg Hur123113L1-6
- ▽ 5 mg/kg Hur140113L1-11
- 結果

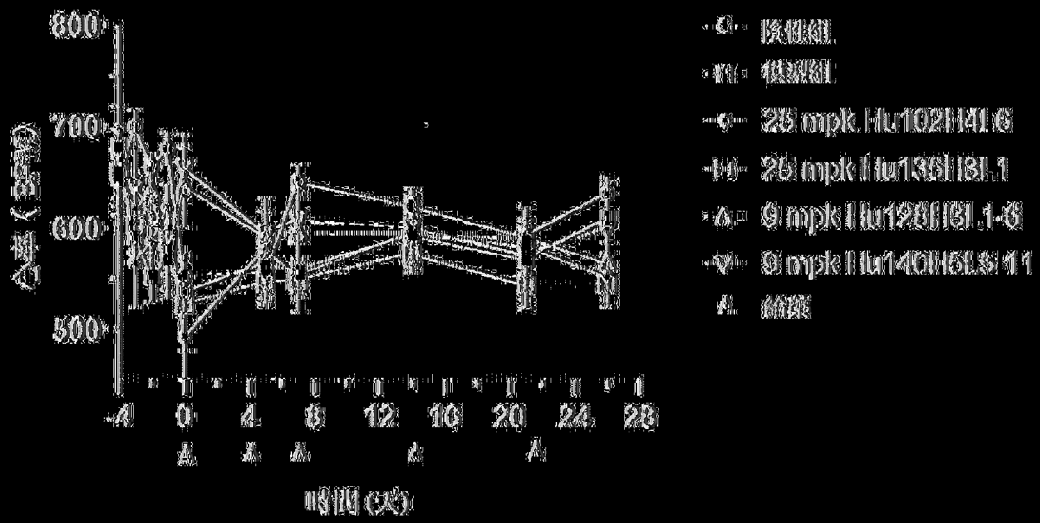


時間 (時)

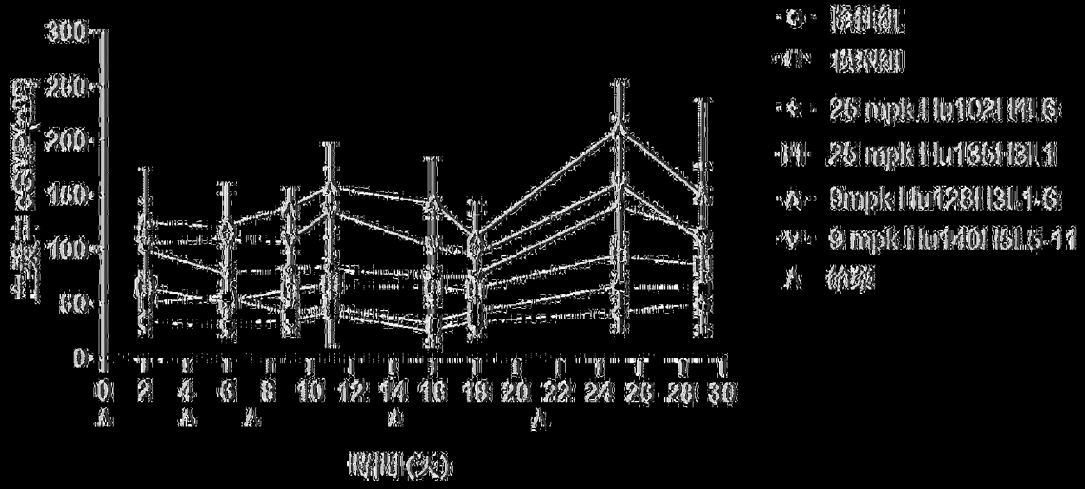
【圖5C】

- 除根組
- 根組
- 25 mg/kg Hur102114L6
- ✦ 25 mg/kg Hur133113L1
- △ 5 mg/kg Hur123113L1-6
- ▽ 5 mg/kg Hur140113L1-11
- 結果

27  
E



〔1941.5.1〕



〔1941.5.1〕

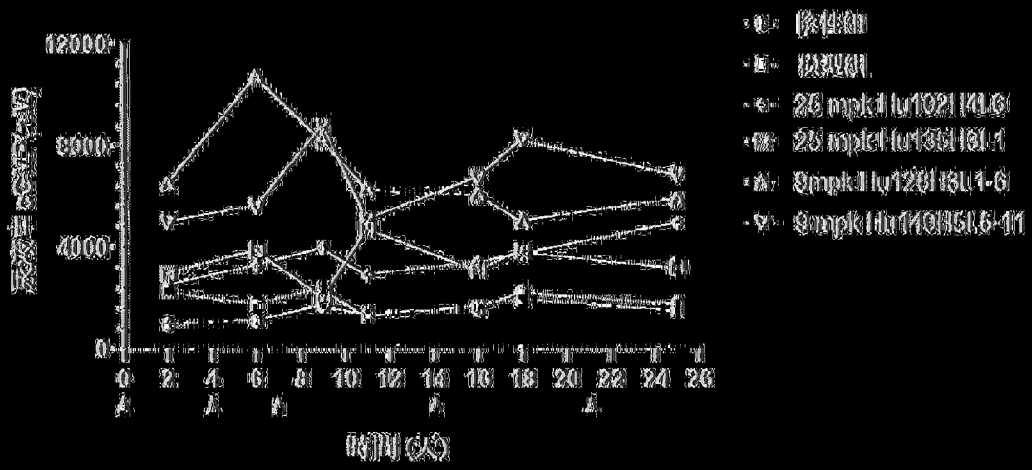


图 5

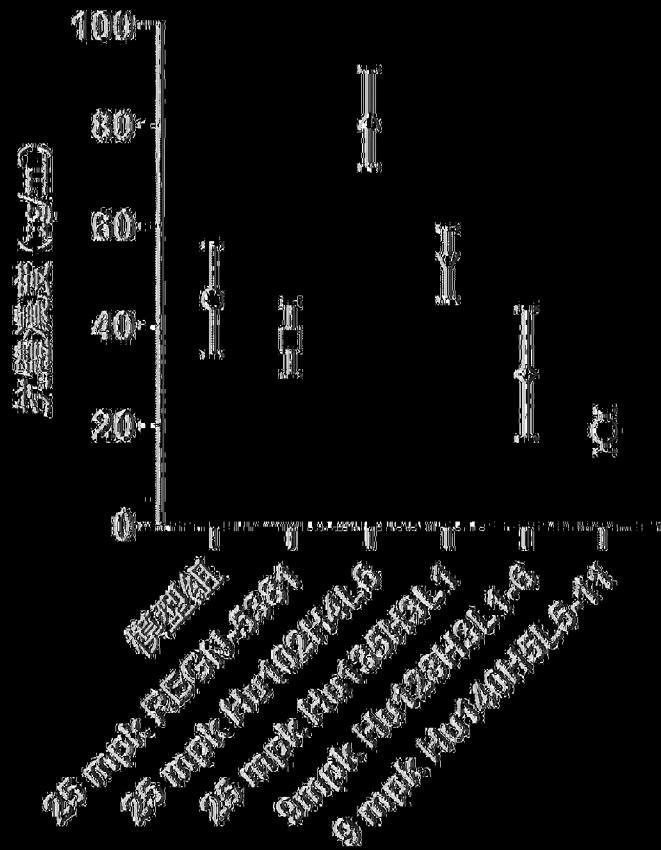


图 6

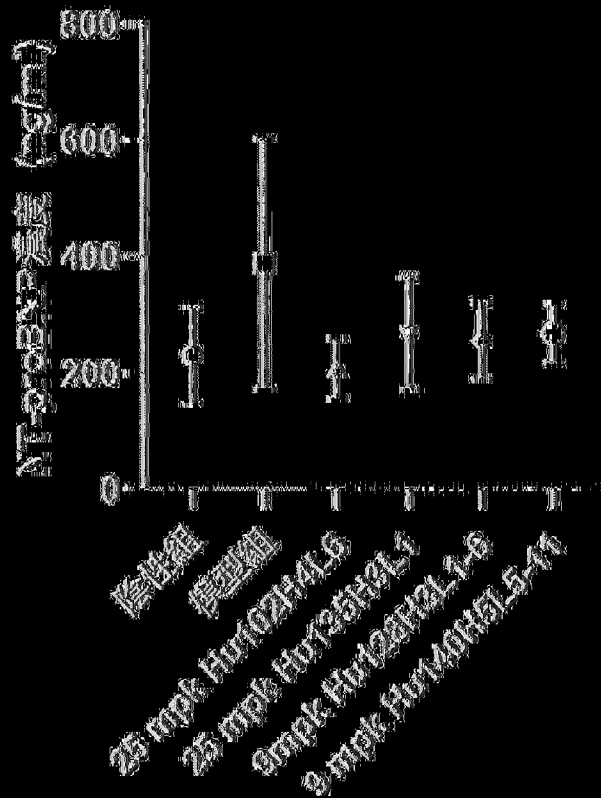


圖 511

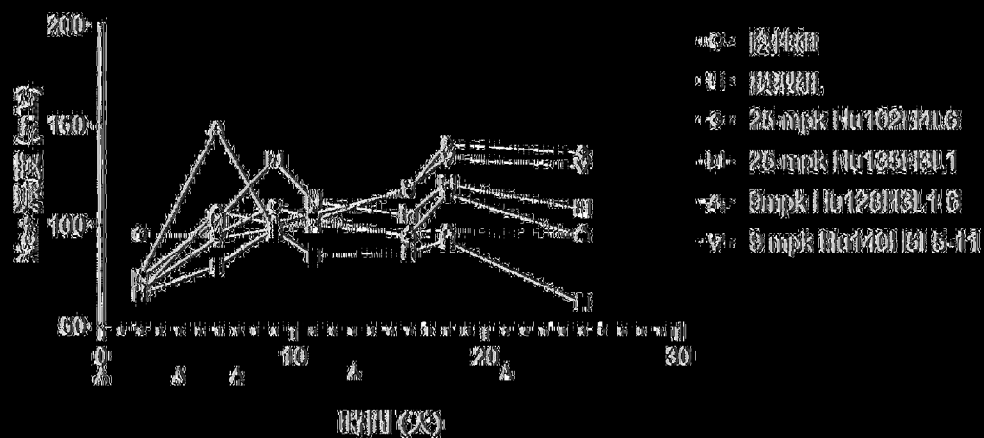


圖 512