(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0032288**

(51)[7] **C07K 16/28**; A61P 35/00; C07K 16/32; C07K 16/30; A61K 39/395; A61P 37/00

(13) **B**

(21) 1-2016-02557
(22) 17/12/2014
(86) PCT/US2014/070951 17/12/2014
(87) WO 2015/095392 25/06/2015
(30) 61/917,346 17/12/2013 US; 61/949,950 07/03/2014 US; 62/026,594 18/07/2014 US; 62/053,582 22/09/2014 US; 62/091,441 12/12/2014 US
(45) 25/06/2022 411
(43) 25/01/2017 346A
(73) Genentech, Inc. (US)
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, United States of America
(72) CHEN, Xiaocheng (CN); DENNIS, Mark, S. (US); EBENS, Allen, J., Jr. (US); JUNTTILA, Teemu, T. (FI); KELLEY, Robert, F. (US); MATHIEU, Mary, A. (US); SUN, Liping, L. (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG CD3, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY, THỂ TIẾP HỢP MIỄN DỊCH VÀ CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng cụm biệt hóa 3 (CD3) và phương pháp sản xuất các kháng thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng cụm biệt hóa 3 (CD3) và các phương pháp sử dụng các kháng thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn tăng sinh tế bào, như bệnh ung thư, đặc trưng bởi sự tăng trưởng không kiểm soát được của các tiểu quần thể tế bào. Chúng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những nước phát triển và nguyên nhân hàng đầu thứ hai gây tử vong ở các nước đang phát triển, với hơn 12 triệu ca bệnh ung thư mới được chẩn đoán và 7 triệu ca tử vong do bệnh ung thư xảy ra mỗi năm. Viện Ung thư Quốc gia ước tính rằng hơn nửa triệu người Mỹ sẽ chết vì bệnh ung thư vào năm 2013, chiếm gần một phần tư số ca tử vong tại nước này. Khi mà dân số cao tuổi tăng, thì tỷ lệ mắc phải bệnh ung thư cũng đồng thời tăng lên, vì khả năng phát triển bệnh ung thư cao hơn hơn hai lần sau tuổi bảy mươi. Vì vậy, việc chăm sóc bệnh ung thư là gánh nặng xã hội đáng kể và liên tục gia tăng.

Các phương pháp lâu đời đối với việc điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp hóa học, liệu pháp phóng xạ, và phẫu thuật để loại bỏ các khối u rắn. Gần đây, các liệu pháp miễn dịch dựa trên kháng thể song đặc hiệu đã được phát triển. Các kháng thể song đặc hiệu như vậy có khả năng liên kết một cách đồng thời các kháng nguyên bề mặt tế bào trên các tế bào gây độc tế bào và các tế bào khối u, với mục đích là tế bào gây độc tế bào đã được liên kết này sẽ phá hủy tế bào khối u đã được liên kết. Các kháng thể song đặc hiệu hiện có hiện đang trải qua các thử nghiệm lâm sàng dùng để điều trị bệnh ung thư bị hạn chế bởi thời gian bán hủy ngắn và/hoặc độ hiệu nghiệm biến đổi của chúng. Do vậy, có nhu cầu chưa được đáp ứng trong lĩnh vực này về việc phát triển các kháng thể song đặc hiệu hữu hiệu để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng cụm biệt hóa 3 (CD3) và các phương pháp sử dụng các kháng thể này.

Theo một khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu vùng siêu biến (hypervariable region-HVR) sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 184; (b) miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 185; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 186; (b) miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 187; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 186. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 187.

Theo một khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của $X_1X_2YSX_3X_4X_5FDY$, trong đó X_1 được chọn lựa từ nhóm gồm D, T và S; X_2 được chọn lựa từ nhóm gồm G, A và S; X_3 là R hoặc N; X_4 là Y hoặc A; và X_5 là Y hoặc A (SEQ ID NO: 181); (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin của $X_1X_2SX_3X_4LRT$, trong đó X_1 là K hoặc T; X_2 là Q hoặc A; X_3 là F hoặc A; và X_4 là I hoặc A (SEQ ID NO: 182). Theo một số phương án,

miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 188; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 189; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 188. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 189.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 190; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 191; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 190. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 191.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 192; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 193; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 192. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 193.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 194; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 195; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 194. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 195.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 196; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 197; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 196. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 197.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 198; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 199; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 198. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 199.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 200; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 201; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 200. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 201.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 202; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 203; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 202. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 203.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 204; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin

có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 205; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 204. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 205.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 206; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 207; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 206. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 207.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3 bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 188 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 189; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 190 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 191; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 192 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 193; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 194 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 195; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 196 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 197; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 198 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 199; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 200 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 201; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 202 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 203; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 204 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 205; hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 206 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 207.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của LINPYKGVX$_1$TYX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$KX$_6$, trong đó X$_1$ là S hoặc T; X$_2$ là N hoặc A; X$_3$ là Q hoặc D; X$_4$ là K hoặc S; X$_5$ là F hoặc V; và X$_6$ là D hoặc G (SEQ ID NO: 183); (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 208; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 209; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 208. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 209.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 210; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 211; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 210. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 211.

Theo các phương án khác, miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm

trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 212; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 213; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 212. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 213.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3 bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 208 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 209; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 210 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 211; hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 212 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 213.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 214; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 215; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 215. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 216; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 217; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 216. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 217.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 214 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 215, hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 216 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 217.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 218; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 219; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 218. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 219. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 220; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 221; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 220. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 221.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 218 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 219, hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 220 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 221.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình

tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 222; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 223; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 222. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 223. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 224; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 225; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 224. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 225. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 226; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 227; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 226. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 227.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 222 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 223; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 224 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 225; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 226 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 227.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất

95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 228; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 229; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 228. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 229. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 230; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 231; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 230. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 231.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 228 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 229, hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 230 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 231.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 232; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 233; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 232. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 233.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 232 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 233.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 234; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 235; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 234. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 235.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 234 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 235.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 236; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 237; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 236. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 237.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 236 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 237.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 238; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 239; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 238. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 239.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 238 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 239.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 240; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 241; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 240. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 241.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 240 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 241.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 242; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 243; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 242. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 243.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 242 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 243.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 244; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 245; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 244. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 245.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 244 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 245.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 246; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 247; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 246. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 247.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 246 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 247.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 248; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 249; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 248. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 249.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 248 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 249.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 250; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 251; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 250. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 251.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 250 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 251.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 252; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 253; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 252. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 253.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 252 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 253.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 254; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 255; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 254. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 255.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 254 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 255.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 256; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 257; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 256. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 257.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 256 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 257.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 258; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 259; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 258. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 259.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 258 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 259.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 260; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 261; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 260. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 261.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 260 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 261.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 262; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 263; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 262. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 263.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 262 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 263.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156. Theo một số phương án, miền liên kết bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 264; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 265; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 264. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 265.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm miền liên kết bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 264 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 265.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó Kháng thể kháng CD3 này liên kết vào epitop trên CD3 bao gồm gốc axit amin Glu6 của CD3. Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop này còn bao gồm một hoặc nhiều gốc axit amin bổ sung được chọn lựa từ nhóm gồm Gln1, Asp2, và Met7 của CD3. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop này bao gồm các gốc axit amin Gln1, Asp2, và Glu6 của CD3. Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop này bao gồm các gốc axit amin Gln1, Asp2, Glu6, và Met7 của CD3. Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop không bao gồm gốc axit amin Glu5 của CD3. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop không bao gồm các gốc axit amin Gly3 và Glu5 của CD3. Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó epitop này bao gồm các gốc axit amin Gln1, Asp2, Glu6, và Met7 của CD3.

Theo các khía cạnh liên quan, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3 mà liên kết epitop như vậy và kháng thể đó là kháng thể đa đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu là kháng thể song đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể song đặc hiệu bao gồm miền liên kết thứ hai mà liên kết với phân tử sinh học thứ hai, trong đó phân tử sinh học thứ hai này là kháng nguyên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, kháng nguyên bề mặt tế bào là kháng nguyên khối u. Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ nhóm gồm CD20; FcRH5 (chất giống Thụ thể Fc 5; HER2; LYPD1; Ly6G6D (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen G61); Ly6-D, MEGT1); PMEL17 (gen đồng loài bạc; SILV; D12S53E; PMEL17; (SI); (SIL); ME20; gp100); Ly6E (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1); CD19; CD33; CD22 (dạng đồng đẳng CD22-B thụ thể tế bào B); CD79a (CD79A, CD79a, alpha gắn liền với globulin miễn dịch; BMPR1B (thụ thể protein tạo hình thái xương-Loại IB); CD79b (CD79B, CD79β, 1 Gb (beta gắn liền với globulin miễn dịch), B29); EDAR (thụ thể ectodysplasin A); GFRA1 (GDNF-Ra1); MRP4 (protein đa kháng thuốc 4); RET; STEAP1 (kháng nguyên biểu mô xuyên màng sáu lần của tuyến tiền liệt); TENB2 (proteoglycan xuyên màng giả định); E16 (LAT1, SLC7A5); 0772P (CA125, MUC16); MPF (MPF, MSLN, SMR, yếu tố tăng cường tế bào nhân khổng lồ, mesothelin); Napi2b (NAPI-2B, NPTIIb, SLC34A2, họ mang chất tan 34 (natri phosphat), thành viên 2, chất vận chuyển phosphat phụ thuộc vào natri loại II 3b); Sema 5b; PSCA hlg (2700050C12Rik,

C530008O16Rik, ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12, gen ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12); ETBR (thụ thể endothelin loại B); MSG783 (RNF124, protein giả thuyết FLJ20315); STEAP2; TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, kênh cation điện thế phụ thuộc thụ thể tạm thời, phân họ M, thành viên 4); CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, yếu tố tăng trưởng được dẫn xuất từ u quái ác tính); CD21 (CR2 (thụ thể bổ thể 2) hoặc C3DR (thụ thể C3d/thụ thể virut Epstein Barr) hoặc Hs.73792); FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (protein neo móc phosphataza 1a chứa miền SH2), SPAP1B, SPAP1C); NCA; MDP; IL20Rα; Brevican; EphB2R; ASLG659; PSCA; GEDA; BAFF-R (yếu tố hoạt hóa thụ thể tế bào B, thụ thể BLyS 3, BR3); CXCR5 (thụ thể u bạch huyết Burkitt 1; HLA-DOB (cấu trúc siêu phân tử beta của phân tử MHC nhóm II); P2X5 (kênh ion có cổng phối tử P2X thụ thể tiết purin 5; CD72 (kháng nguyên CD72 biệt hóa tế bào B, Lyb-2); LY64 (kháng nguyên bạch huyết bào 64 (RP105), protein màng loại I của họ trình tự lặp lại giàu leuxin (leucine rich repeat-LRR)); FcRH1 (Protein Giống Thụ thể Fc 1); IRTA2 (chất gắn liền với quá trình chuyển đoạn thụ thể siêu họ globulin miễn dịch 2); TMEFF1; TMEM46 (gen đồng loài shisa 2 (Ếch có vuốt Châu Phi); SHISA2); LGR5 (thụ thể 5 được liên hợp với protein G chứa trình tự lặp lại giàu leuxin; GPR49, GPR67); LY6K (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226); GPR19 (thụ thể được liên hợp với protein G 19; Mm 4787); GPR54 (thụ thể KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12); ASPHD1 (chất chứa aspartat beta-hyđroxylaza 1; LOC253982); Tyrosinaza (TYR; OCAIA; OCA1A; Tyrosinaza; SHEP3); TMEM118 (protein giống ngón tay RING, xuyên màng 2; RNFT2; FLJ14627); GPR172A (thụ thể được liên hợp với protein G 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); GPC3 (Glypican 3); CLL1 (phân tử giống lectin loại C 1); B7-H4 (B7x; B7S1); RNF43 (protein giống ngón tay RING 43); CD70; CXORF61 (khung đọc hở 61 của nhiễm sắc thể X); HAVCR1; Epiregulin; Amphiregulin; EGFR ; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-G719A; EGFR-G719S; EGFR-G719C; EGFR-T790M; EGFR-S768I; adipophilin; AIM-2; ALDH1A1; alpha-actinin-4; alpha-foetoprotein; ARTC1; B-RAF; BAGE-1; BCLX (L); protein dung hợp BCR-ABL (b3a2); catenin-beta; BING-4; CALCA; CASP-5; CASP-8; CD45; Cdc27; CDK4; CDKN2A; CEA; CLPP; COA-1; CPSF; Cw6; xyclin D1; Xyclin-A1; protein dung hợp dek-can; DKK1; DR1; DR13; EFTUD2; yếu tố kéo dài 2; ENAH (hMena); EpCAM; EphA3; protein dung hợp ETV6-AML1; EZH2; FLT3-ITD; FN1; G250; MN; CAIX; GAGE-1;2;8; GAGE-3;4;5;6;7; glypican-3; GnTVf; gp100 / Pmel17; GPNMB; HERV-K-

MEL; hsp70-2; IDO1; IGF2B3; IL13Ralpha2; carboxyl esteraza ở ruột; K-ras; Kallikrein 4; KIF20A; KK-LC-1; KM-HN-1; LAGE-1; protein dung hợp LDLR-fucosyltransferazaAS; Lengsin; M-CSF; MAGE-A1; MAGE-A10; MAGE-A12; MAGE-A2; MAGE-A3; MAGE-A4; MAGE-A6; MAGE-A9; MAGE-C1; MAGE-C2; mammaglobin-A; MART2; MCSP; mdm-2; ME1; Melan-A / MART-1; Meloe; MMP-2; MMP-7; MUC1; MUC5AC; muxin; MUM-1f; MUM-2; MUM-3; Myosin nhóm I; N-ras; NA88-A; neo-PAP; NFYC; NY-BR-1; NY-ESO-1/LAGE-2; OA1; OGT; OS-9; p53; PAP; PAX5; PBF; protein dung hợp pml-RARalpha; PRAME; PRDX5; PSMA; PTPRK; RAB38 / NY-MEL-1; RAGE-1; RBAF600; RGS5; RhoC; RNF43; RU2AS; SAGE; secernin 1; SIRT2; SNRPD1; SOX10; Sp17; SSX-2; SSX-4; STEAP1; survivin; protein dung hợp SYT-SSX1 hoặc protein dung hợp SYT-SSX2; TAG-1; TAG-2; Telomeraza; TGF-betaRII; TRAG-3; Triosephosphat isomeraza; TRP-1 / gp75; TRP-2; TRP2-INT2; Tyrosinaza; VEGF; WT1; XAGE-1b/GAGED2a; và SLC53SLC35D3. Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ nhóm gồm CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1 và TenB2. Theo các phương án ưu tiên, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ nhóm gồm CD20, HER2, FcRH5 và LYPD1.

Theo một số phương án, miền liên kết của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây liên kết với polypeptit CD3 của người hoặc polypeptit CD3 của khỉ đuôi dài (cyno). Theo một số phương án, polypeptit CD3 của người hoặc polypeptit CD3 của khỉ đuôi dài lần lượt là polypeptit CD3ε của người hoặc polypeptit CD3ε của khỉ đuôi dài. Theo một số phương án, polypeptit CD3 của người hoặc polypeptit CD3 của khỉ đuôi dài lần lượt là polypeptit CD3γ của người hoặc polypeptit CD3γ của khỉ đuôi dài.

Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây liên kết polypeptit CD3ε của người với Kd là từ 250nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này liên kết polypeptit CD3ε của người với Kd là từ 100nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này liên kết polypeptit CD3ε của người với Kd là từ 15nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này liên kết polypeptit CD3ε của người với Kd là từ 10nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này liên kết polypeptit CD3ε của người với Kd là từ 5nM trở xuống.

Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể bao gồm đột biến vị trí không được glycosyl hóa. Theo một số phương án, đột biến vị trí không được glycosyl hóa này là đột biến dạng thay thế. Theo một số phương án, đột biến dạng thay thế này là ở gốc axit amin N297, L234, L235 và/hoặc D265 (cách đánh số Châu Âu). Theo một số phương án, đột biến dạng thay thế được chọn lựa từ nhóm gồm N297G, N297A, L234A, L235A và D265A. Theo một số phương án, đột biến dạng thay thế là đột biến N297G. Theo một số phương án, đột biến vị trí không được glycosyl hóa làm giảm chức năng tác động của kháng thể kháng CD3. Theo một số phương án, đột biến vị trí không được glycosyl hóa làm giảm chức năng tác động của kháng thể kháng CD3. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 bao gồm đột biến dạng thay thế ở vùng Fc mà làm giảm chức năng tác động.

Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể là đơn dòng, của người, được nhân tính hóa, hoặc thể khảm. Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể là đoạn kháng thể mà liên kết CD3. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được chọn lựa từ nhóm gồm các đoạn Fab, Fab'-SH, Fv, scFv và đoạn $(Fab')_2$. Theo các phương án khác, kháng thể kháng CD3 này là kháng thể có độ dài đầy đủ. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này là kháng thể IgG (ví dụ, kháng thể IgG1, kháng thể IgG2 hoặc kháng thể IgG3). Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này là kháng thể đơn đặc hiệu.Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này là kháng thể gài tế bào T song đặc hiệu (Bispecific T-Cell Engager-BiTE®)).

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 là kháng thể đa đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu là kháng thể song đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể song đặc hiệu bao gồm miền liên kết thứ hai mà liên kết với phân tử sinh học thứ hai, trong đó phân tử sinh học thứ hai này là kháng nguyên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, kháng nguyên bề mặt tế bào là kháng nguyên khối u. Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ nhóm gồm CD20; FcRH5 (chất giống thụ thể Fc 5); HER2; LYPD1; Ly6G6D (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen G61); Ly6-D, MEGT1); PMEL17 (gen đồng loài bạc; SILV; D12S53E; PMEL17; (SI); (SIL); ME20; gp100); Ly6E (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1); CD19; CD33; CD22 (dạng đồng đẳng CD22-B thụ thể tế bào B); CD79a (CD79A, CD79a, alpha gắn liền với globulin miễn dịch; BMPR1B (thụ thể protein tạo hình thái

xương-loại IB); CD79b (CD79B, CD79β, 1 Gb (beta gắn liền với globulin miễn dịch), B29); EDAR (thụ thể ectodysplasin A); GFRA1 (GDNF-Ra1); MRP4 (protein đa kháng thuốc 4); RET; STEAP1 (kháng nguyên biểu mô xuyên màng sáu lần của tuyến tiền liệt); TENB2 (proteoglycan xuyên màng giả định); E16 (LAT1, SLC7A5); 0772P (CA125, MUC16); MPF (MPF, MSLN, SMR, yếu tố tăng cường tế bào nhân khổng lồ, mesothelin); Napi2b (NAPI-2B, NPTIIb, SLC34A2, họ mang chất tan 34 (natri phosphat), thành viên 2, chất vận chuyển phosphat phụ thuộc vào natri loại II 3b); Sema 5b; PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12, gen ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12); ETBR (thụ thể endothelin loại B); MSG783 (RNF124, protein giả thuyết FLJ20315); STEAP2; TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, kênh cation điện thế phụ thuộc thụ thể tạm thời, phân họ M, thành viên 4); CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, yếu tố tăng trưởng được dẫn xuất từ u quái ác tính); CD21 (CR2 (thụ thể bổ thể 2) hoặc C3DR (thụ thể C3d/thụ thể virut Epstein Barr) hoặc Hs.73792); FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (protein neo móc phosphataza 1a chứa miền SH2), SPAP1B, SPAP1C); NCA; MDP; IL20Rα; Brevican; EphB2R; ASLG659; PSCA; GEDA; BAFF-R (yếu tố hoạt hóa thụ thể tế bào B, thụ thể BLyS 3, BR3); CXCR5 (thụ thể u bạch huyết Burkitt 1; HLA-DOB (cấu trúc siêu phân tử beta của phân tử MHC nhóm II); P2X5 (kênh ion có cổng phối tử P2X thụ thể tiết purin 5; CD72 (kháng nguyên CD72 biệt hóa tế bào B, Lyb-2); LY64 (kháng nguyên bạch huyết bào 64 (RP105), protein màng loại I của họ trình tự lặp lại giàu leuxin (LRR)); FcRH1 (Protein Giống Thụ thể Fc 1); IRTA2 (chất gắn liền với quá trình chuyển đoạn thụ thể siêu họ globulin miễn dịch 2); TMEFF1; TMEM46 (gen đồng loài shisa 2 (Ếch có vuốt Châu Phi); SHISA2); LGR5 (thụ thể 5 được liên hợp với protein G chứa trình tự lặp lại giàu leuxin; GPR49, GPR67); LY6K (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226); GPR19 (thụ thể được liên hợp với protein G 19; Mm 4787); GPR54 (thụ thể KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12); ASPHD1 (chất chứa aspartat beta-hyđroxylaza 1; LOC253982); Tyrosinaza (TYR; OCAIA; OCA1A; Tyrosinaza; SHEP3); TMEM118 (protein giống ngón tay RING, xuyên màng 2; RNFT2; FLJ14627); GPR172A (thụ thể được liên hợp với protein G 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); GPC3 (Glypican 3); CLL1 (phân tử giống lectin loại C 1); B7-H4 (B7x; B7S1); RNF43 (protein giống ngón tay RING 43); CD70; CXORF61 (khung đọc hở 61 của nhiễm sắc thể X); HAVCR1; Epiregulin; Amphiregulin; EGFR ; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-G719A; EGFR-G719S;

EGFR-G719C;EGFR-T790M; EGFR-S768I; adipophilin; AIM-2; ALDH1A1; alpha-actinin-4; alpha-foetoprotein; ARTC1; B-RAF; BAGE-1; BCLX (L); protein dung hợp BCR-ABL (b3a2); catenin-beta; BING-4; CALCA; CASP-5; CASP-8; CD45; Cdc27; CDK4; CDKN2A; CEA; CLPP; COA-1; CPSF; Cw6; xyclin D1; Xyclin-A1; protein dung hợp dek-can; DKK1; DR1; DR13; EFTUD2; yếu tố kéo dài 2; ENAH (hMena); EpCAM; EphA3; protein dung hợp ETV6-AML1; EZH2; FLT3-ITD; FN1; G250; MN; CAIX; GAGE-1;2;8; GAGE-3;4;5;6;7; glypican-3; GnTVf; gp100 / Pmel17; GPNMB; HERV-K-MEL; hsp70-2; IDO1; IGF2B3; IL13Ralpha2; carboxyl esteraza ở ruột; K-ras; Kallikrein 4; KIF20A; KK-LC-1; KM-HN-1; LAGE-1; protein dung hợp LDLR-fucosyltransferazaAS; Lengsin; M-CSF; MAGE-A1; MAGE-A10; MAGE-A12; MAGE-A2; MAGE-A3; MAGE-A4; MAGE-A6; MAGE-A9; MAGE-C1; MAGE-C2; mammaglobin-A; MART2; MCSP; mdm-2; ME1; Melan-A / MART-1; Meloe; MMP-2; MMP-7; MUC1; MUC5AC; muxin; MUM-1f; MUM-2; MUM-3; Myosin nhóm I; N-ras; NA88-A; neo-PAP; NFYC; NY-BR-1; NY-ESO-1/LAGE-2; OA1; OGT; OS-9; p53; PAP; PAX5; PBF; protein dung hợp pml-RARalpha; PRAME; PRDX5; PSMA; PTPRK; RAB38 / NY-MEL-1; RAGE-1; RBAF600; RGS5; RhoC; RNF43; RU2AS; SAGE; secernin 1; SIRT2; SNRPD1; SOX10; Sp17; SSX-2; SSX-4; STEAP1; survivin; protein dung hợp SYT-SSX1 hoặc protein dung hợp SYT-SSX2; TAG-1; TAG-2; Telomeraza; TGF-betaRII; TRAG-3; Triosephosphat isomeraza; TRP-1 / gp75; TRP-2; TRP2-INT2; Tyrosinaza; VEGF; WT1; XAGE-1b/GAGED2a; và SLC35D3. Theo một số phương án, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ nhóm gồm CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1 và TenB2.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là CD20 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền

VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là FcRH5 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 268. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 269.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là HER2 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 270. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 271.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là HER2 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit

amin SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 593. Theo một số phương án miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 594.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là HER2 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 595. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 596.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là RET và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 619; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 620; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 619. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 620.

Theo một số phương án, kháng nguyên khối u là LYPD1 và miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 180. Theo một số phương án, miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Theo một số phương án, miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 272. Theo một số phương án, miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 273.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồmmiền liên kết thứ hai bao gồm: (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 268 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 269; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 270 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 271; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 272 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 273; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 593 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 594; (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 595 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 596; hoặc (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 619 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 620.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6; và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a)

miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm đột biến dạng thay thế N297G.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kháng thể kháng CD3, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267, trong đó (a) cánh kháng CD3 bao gồm các đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V và N297G và (b) cánh kháng CD20 bao gồm các đột biến dạng thay thế T366W và N297G.

Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể bao gồm một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng, trong đó một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng được chọn lựa từ miền CH1 thứ nhất ($CH1_1$), miền CH2 thứ nhất ($CH2_1$), miền CH3 thứ nhất ($CH3_1$), miền CH1 thứ hai ($CH1_2$) , miền CH2 thứ hai ($CH2_2$) , và miền CH3 thứ hai ($CH3_2$). Theo một số phương án, ít nhất một trong số một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng được ghép cặp với một miền ổn định của chuỗi nặng khác. Theo một số phương án, các miền $CH3_1$ và $CH3_2$ thì mỗi miền bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang ở miền $CH3_1$ lần lượt là có thể đặt vào được trong khoang hoặc chỗ lồi ở miền $CH3_2$. Theo một số phương án, miền $CH3_1$ và miền $CH3_2$ gặp ở mặt phân giới giữa chỗ lồi và khoang đã nêu. Theo một số phương án, các miền $CH2_1$ và $CH2_2$ thì mỗi miền bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang ở miền $CH2_1$ lần lượt là có thể đặt vào được trong khoang hoặc chỗ lồi ở miền

$CH2_2$. Theo một số phương án, các miền $CH2_1$ và $CH2_2$ gặp ở mặt phân giới giữa chỗ lồi và khoang đã nêu.

Theo một số phương án, chu kỳ bán hủy của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể là khoảng 7 ngày.

Theo một số phương án, sáng chế nêu bật thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây được tiếp hợp với chất gây độc tế bào. Cũng được đề xuất là chế phẩm bao gồm một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây. Theo một số phương án, chế phẩm này còn bao gồm tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, chế phẩm này là dược phẩm. Theo một số phương án, chế phẩm này còn bao gồm chất đối kháng liên kết trục PD-1 hoặc chất trị liệu bổ sung. Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật axit nucleic đã được phân lập mà mã hóa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được bộc lộ ở đây, bao gồm vectơ (ví dụ, vectơ biểu hiện) dùng để biểu hiện kháng thể này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật các tế bào chủ bao gồm các axit nucleic và/hoặc các vectơ trên đây. Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào của động vật có vú (ví dụ, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO)). Theo các phương án khác, tế bào chủ là tế bào nhân sơ (ví dụ, tế bào *E. coli*). Phương pháp sản xuất một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây thì cũng được đề xuất, phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ mà tạo ra kháng thể kháng CD3 này và thu hồi kháng thể kháng CD3 này từ tế bào chủ hoặc môi trường nuôi cấy.

Theo một số khía cạnh, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể để sử dụng trong việc điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch ở đối tượng cần sử dụng. Theo một số phương án, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây có thể để sử dụng trong việc nâng cao chức năng miễn dịch ở đối tượng mắc rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật cách sử dụng một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây trong việc sản xuất dược phẩm dùng để điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch. Theo một số

khía cạnh, sáng chế nêu bật cách sử dụng một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây trong việc sản xuất dược phẩm dùng để nâng cao chức năng miễn dịch ở đối tượng mắc rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế là phương pháp điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch ở đối tượng cần sử dụng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây. Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật phương pháp nâng cao chức năng miễn dịch ở đối tượng mắc rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này liên kết với (a) phân tử CD3 nằm trên tế bào tác động miễn dịch và (b) phân tử sinh học thứ hai nằm trên tế bào đích không phải là tế bào tác động miễn dịch. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này hoạt hóa tế bào tác động miễn dịch sau khi liên kết vào (a) và (b). Theo một số phương án, tế bào tác động miễn dịch đã được hoạt hóa có khả năng sử dụng tác dụng gây độc tế bào và/hoặc tác dụng gây tự hủy tế bào đối với tế bào đích. Theo một số phương án, cho đối tượng dùng kháng thể kháng CD3 với liều lượng là khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 10mg/kg. Theo một số phương án, cho đối tượng dùng kháng thể kháng CD3 với liều lượng là khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 10mg/kg. Theo một số phương án, cho đối tượng dùng kháng thể kháng CD3 với liều lượng là khoảng 1mg/kg. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này được cho dùng dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, khu trú, đường miệng, qua da, trong màng bụng, trong ổ mắt, bằng phương pháp cấy ghép, bằng phương pháp xông hít, vào trong nước của cột thần kinh, trong não thất, hoặc trong mũi. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này được cho dùng dưới da. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này được cho dùng trong tĩnh mạch.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng chất đối kháng liên kết trục PD-1 hoặc chất trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này được cho dùng trước khi hoặc sau khi cho dùng kháng thể kháng CD3. Theo một số phương án, chất trị liệu bổ sung này được cho dùng đồng thời với kháng thể kháng CD3. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết trục PD-1 được chọn lựa từ nhóm gồm chất đối kháng liên kết PD-1, chất đối kháng liên kết PD-L1, và chất đối kháng liên kết PD-L2. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết trục PD-1 là chất

đối kháng liên kết PD-1. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-1 được chọn lựa từ nhóm gồm MDX-1106 (nivolumab), MK-3475 (lambrolizumab), CT-011 (pidilizumab), và AMP-224. Theo các phương án khác, chất đối kháng liên kết trục PD-1 là chất đối kháng liên kết PD-L1. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L1 được chọn lựa từ nhóm gồm: YW243, 55.S70, MPDL3280A, MDX-1105, và MEDI4736. Theo các phương án khác, chất đối kháng liên kết trục PD-1 là chất đối kháng liên kết PD-L2. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L2 là kháng thể hoặc chất kết dính miễn dịch.

Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật phương pháp điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch ở đối tượng cần sử dụng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng kháng thể kháng CD3 và chất đối kháng liên kết trục PD-1, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 và cánh kháng CD20. Theo một số khía cạnh, sáng chế nêu bật phương pháp nâng cao chức năng miễn dịch ở đối tượng mắc rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng kháng thể kháng CD3 và chất đối kháng liên kết trục PD-1, trong đó kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 và cánh kháng CD20 (tức là, TDB CD20). Theo một số phương án, (a) cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (i) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184, và (ii) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185; (b) cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (i) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266, và (ii) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267; và/hoặc (c) chất đối kháng liên kết trục PD-1 là kháng thể kháng PD-L1.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD20 bao gồm đột biến dạng thay thế N297G. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V, và/hoặc N297G và cánh kháng CD20 bao (các) đột biến dạng thay thế T366W và/hoặc N297G). Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm đột biến dạng thay thế N297G. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD20 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V, và/hoặc N297G và cánh kháng CD3 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế T366W và/hoặc N297G.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng HER2 bao gồm đột biến dạng thay thế N297G. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V, và/hoặc N297G và cánh kháng HER2 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế N297G, N297A, L234A, L235A và/hoặc D265A. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm đột biến dạng thay thế N297G. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm cánh kháng HER2 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V, và/hoặc N297G và cánh kháng CD3 bao gồm (các) đột biến dạng thay thế N297G, N297A, L234A, L235A và/hoặc D265A.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng glucocorticoit. Theo một số phương án, glucocorticoit được chọn lựa từ nhóm gồm đexametason, hyđrocortison, cortison, pređnisolon, pređnison, metylpređnison, triamxinolon, parametason, betametason, fludrocortison, và các este, muối và phức chất dược dụng của chúng. Theo một số phương án, glucocorticoit là đexametason. Theo một số phương án, glucocorticoit là este, muối hoặc phức chất dược dụng của đexametason.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng rituximab.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng obinutuzumab.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng thể tiếp hợp kháng thể-thuốc (antibody-drug conjugate-ADC).

Theo cách sử dụng hoặc phương pháp bất kỳ trong số các cách sử dụng hoặc các phương pháp trên đây, rối loạn tăng sinh tế bào này có thể là bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư này được chọn lựa từ nhóm gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u bạch huyết không Hodgkin (NHL), u bạch huyết tế bào B, bệnh bạch cầu tế bào B, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, u hắc sắc tố, bệnh ung thư buồng trứng, u trung biểu mô, u nguyên bào xốp, DLBCL giống tế bào B trung tâm mầm (GCB), DLBCL giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), u bạch huyết thể nang (follicular lymphoma-FL), u bạch huyết tế bào áo nang (mantle cell lymphoma-MCL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia-AML), bệnh bạch cầu dạng bạch

huyết mãn tính (chronic lymphoid leukemia-CLL), u bạch huyết vùng rìa (marginal zone lymphoma-MZL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào nhỏ (small lymphocytic leukemia-SLL), u bạch huyết bạch huyết bào-tương bào (lymphoplasmacytic lymphoma-LL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (Waldenstrom macroglobulinemia-WM), u bạch huyết hệ thần kinh trung ương (central nervous system lymphoma-CNSL), u bạch huyết Burkitt (Burkitt's lymphoma-BL), bệnh bạch cầu tiền bạch huyết bào tế bào B, u bạch huyết vùng rìa của lá lách, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu/u bạch huyết lá lách, không thể phân loại, u bạch huyết tế bào B nhỏ tủy đỏ lá lách lan tỏa, biến thể bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, các bệnh chuỗi nặng, bệnh chuỗi nặng α, bệnh chuỗi nặng γ, bệnh chuỗi nặng μ, u tủy tương bào, u tương bào đơn lẻ của xương, u tương bào ngoài xương, u bạch huyết vùng rìa ngoài hạch bạch huyết của mô bạch huyết gắn liền với niêm mạc (u bạch huyết MALT), u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết, u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết trẻ em, u bạch huyết thể nang ở trẻ em, u bạch huyết trung tâm nang da nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T, DLBCL nguyên phát của CNS, DLBCL da nguyên phát, loại ở chân, DLBCL dương tính đối với EBV ở người cao tuổi, DLBCL liên quan đến chứng viêm mãn tính, u hạt dạng u bạch huyết, u bạch huyết tế bào B lớn trung thất (tuyến ức) nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn nội mạch, u bạch huyết tế bào B lớn dương tính đối với ALK, u bạch huyết nguyên bào bạch cầu, u bạch huyết tế bào B lớn phát sinh ở bệnh Castleman đa trung tâm gắn liền với HHV8, u bạch huyết tràn dịch nguyên phát: u bạch huyết tế bào B, không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Burkitt, và u bạch huyết tế bào B, không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Hodgkin cổ điển. Theo một số phương án, bệnh ung thư được ưu tiên là DLBCL giống tế bào B trung tâm mầm (GCB), DLBCL giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính (CLL), u bạch huyết vùng rìa (MZL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào nhỏ (SLL), u bạch huyết bạch huyết bào-tương bào (LL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM), u bạch huyết hệ thần kinh trung ương (central nervous system lymphoma-CNSL), hoặc u bạch huyết Burkitt (BL)

Theo cách sử dụng hoặc phương pháp bất kỳ trong số các cách sử dụng hoặc các phương pháp trên đây, rối loạn tự miễn dịch có thể được chọn lựa từ nhóm gồm viêm đa

khớp dạng thấp, viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi thiếu niên, luput ban đỏ toàn thân (systemic lupus erythematosus-SLE), bệnh Wegener, bệnh viêm ruột, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenic purpura-ITP), ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (thrombotic thrombocytopenic purpura-TTP), bệnh giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vảy nến, bệnh thận do IgA, bệnh viêm đa dây thần kinh gắn liền với IgM, bệnh nhược cơ năng, viêm mạch, bệnh đái tháo đường, hội chứng Reynaud, hội chứng Sjorgen, viêm thận tiểu cầu, viêm tủy-thị thần kinh (NMO) và bệnh thần kinh do IgG.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế nêu bật kit bao gồm: (a) chế phẩm bao gồm một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 trên đây và (b) tờ hướng dẫn sử dụng bao gồm các hướng dẫn về việc cho đối tượng dùng chế phẩm này để điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào.

Theo cách sử dụng hoặc phương pháp bất kỳ trong số các cách sử dụng hoặc các phương pháp trên đây, đối tượng này có thể là người.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 biểu thị trình tự axit amin của CD3εγ chuỗi đơn của người với trình tự liên kết 26-mer được sử dụng trong thử nghiệm lập bản đồ epitop CD3 (SEQ ID NO: 282).

Hình 2A là bảng tóm tắt việc xác định đặc điểm các dòng thuần tế bào lai chọn lọc. Bảng này tóm tắt các kết quả của các thử nghiệm liên kết CD3 ELISA bằng cách sử dụng $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc của người và của khỉ đuôi dài; các thử nghiệm liên kết FACS bằng cách sử dụng các tế bào T Jurkat của người, các PBMC của người, và các PBMC của khỉ đuôi dài; các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T bằng cách sử dụng phép phân tích FACS; và các thử nghiệm xác định isotyp.

Hình 2B là bảng tóm tắt các mức ái lực liên kết (các trị số Kd) của các dòng thuần tế bào lai chọn lọc đối với kháng nguyên CD3εγ thương mại của người.

Hình 3A là bảng tóm tắt việc xác định đặc điểm tế bào lai chọn lọc. Bảng này tóm tắt các kết quả của các thử nghiệm liên kết CD3 ELISA bằng cách sử dụng $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc của người và của khỉ đuôi dài; các thử nghiệm liên kết FACS bằng cách sử dụng các tế bào T Jurkat của người, các PBMC của người, và các PBMC của khỉ đuôi dài; các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T bằng cách sử dụng phép phân tích FACS; và các thử nghiệm xác định isotyp.

Các hình 3B và 3C là các bảng tóm tắt các mức ái lực liên kết (các trị số Kd) của các dòng thuần tế bào lai chọn lọc.

Hình 4A biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ của các kháng thể kháng CD3. Các trình tự HVR được phân định bằng các hộp được biểu thị đối với mỗi kháng thể trong số các kháng thể này.

Hình 4B biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ của các kháng thể kháng CD3.

Hình 4C biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nặng của các kháng thể kháng CD3.

Hình 5A biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ của các kháng thể kháng CD3.

Hình 5B biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nặng của các kháng thể kháng CD3.

Hình 6A biểu thị các trình tự axit amin của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng CD3 21A9 và Rab17.

Hình 6B biểu thị các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng CD3 21A9 và Rab17.

Hình 7 là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của các kháng thể kháng CD3 biểu thị trình tự liên ứng, 40G5c, được dẫn xuất từ các kháng thể dòng thuần liên quan.

Hình 8A là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 13A3 và một biến thể được nhân tính hóa của nó (hu13A3).

Hình 8B là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 30A1 và một biến thể được nhân tính hóa của nó (hu30A1).

Hình 8C là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 41D9a và một biến thể được nhân tính hóa của nó (hu41D9a).

Hình 8D là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 SP34 và một biến thể được nhân tính hóa của nó (huSP34).

Hình 8E là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 38E4 và một biến thể được nhân tính hóa của nó (hu38E4).

Hình 8F là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 40G5 và một biến thể được nhân tính hóa của nó (hu40G5).

Hình 9A là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 13A3 và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 9B là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 30A1 và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 9C là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 41D9a và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 9D là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 SP34 và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 9E là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 38E4 và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 9F là bảng tóm tắt các biến thể được nhân tính hóa được chọn lựa của kháng thể kháng CD3 40G5c và các mức ái lực liên kết của chúng, được thử nghiệm bằng cách

sử dụng CD3ε thương mại (Creative Biomart, Shirley, NY; số theo danh mục CD3E-2194H).

Hình 10 là bảng tóm tắt ái lực liên kết của các kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa đối với các kháng nguyên CD3ε khác nhau.

Hình 11 là bảng tóm tắt ái lực liên kết của các kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa từ 38E4v1 đến 38E4v9 và 40G5c, như được đo bằng Biacore với CD3εγ của người trên chip và các kháng thể kháng CD3 trong dòng chảy qua.

Hình 12A là bảng tóm tắt các mức ái lực liên kết tương đối đối với các thể đột biến alanin, serin, threonin, hoặc glutamat đơn lẻ của kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa 38E4v1 có một đột biến đơn lẻ ở HVR-L3 hoặc HVR-H3, so với 38E4v1 bằng cách sử dụng phép phân tích Biacore động học đơn chu kỳ hoặc phép phân tích Biacore động học đa chu kỳ thông thường.

Hình 12B biểu thị các trình tự axit amin của HVR-L3 (trên cùng) và HVR-H3 (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa 38E4v1.

Hình 13A là một loạt biểu đồ biểu thị khả năng liên kết tương đối của kháng thể kháng CD3 được biểu thị đối với các biến thể alanin của $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc.

Hình 13B là biểu đồ biểu thị phân số tương đối của các thể đột biến phagemit do quét vào alanin CD3εγ được liên kết vào các kháng thể kháng CD3 38E4.v1, 40G5c và SP34.v52, so với khả năng liên kết thể thực khuẩn CD3εγ loại hoang dại.

Hình 13C là một loạt biểu đồ biểu thị khả năng liên kết tương đối của các kháng thể kháng CD3 38E4.v1, 40G5c, và SP34.v52 vào các thể đột biến phagemit do quét vào alanin CD3εγ được chọn lựa ở dạng hàm số của nồng độ thể thực khuẩn.

Hình 13D là tập hợp gồm các bảng biểu thị các mức ái lực liên kết tương đối của các kháng thể kháng CD3 SP34.v52 và 38E4v1 vào các thể đột biến do quét vào alanin CD3εγ, được chọn lựa như được đánh giá bằng Biacore. NB = không có hiện tượng liên kết có thể phát hiện được.

Hình 14A biểu thị trình tự của polypeptit CD3ε 16-mer được sử dụng trong các thử nghiệm đồng kết tinh với 38E4.v1 Fab.

Các hình 14B-14F là một loạt dạng kết xuất đồ họa của cấu trúc tinh thể biểu thị các góc nhìn khác nhau của phức hợp hu38E4.v1 Fab/peptit CD3ε.

Hình 14G là dạng xếp thẳng hàng trình tự của các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của các kháng thể kháng CD3 hu40G5c và hu38E4.v1, với các gốc của mỗi kháng thể mà quan trọng cho việc liên kết CD3 (các gốc tiếp xúc) được khoanh tròn nơi dạng xếp thẳng hàng này. Các gốc được khoanh tròn được phát hiện là trong phạm vi 5 Å của peptit CD3, như được xác định bằng phép phân tích tinh thể học. Δ biểu thị các vị trí Vernier (để tham chiếu, ví dụ, xem tài liệu: Foote and Winter. *JMB.*224: 487, 1992); * biểu thị các tương tác FW-HVR (để tham chiếu, ví dụ, xem tài liệu: Padlan et al. *Mol. Immunol.* 31: 169, 1994); và ● biểu thị các tương tác VH-VL (để tham chiếu, ví dụ, xem tài liệu: Padlan et al. *Mol. Immunol.* 31: 169, 1994).

Hình 14H là dạng kết xuất đồ họa của cấu trúc tinh thể của polypeptit CD3ε được liên kết bởi hu38E4.v1 Fab. Tất cả các gốc tiếp xúc kháng nguyên được trình bày bằng màu vàng. Tất cả các gốc tiếp xúc là đồng nhất giữa hu38E4.v1 và hu40G5, ngoại trừ G96 (được trình bày bằng màu cam) là S96 trong hu40G5.

Các hình 14I và 14J là các dạng kết xuất đồ họa biểu đồ dải của các cấu trúc tinh thể lần lượt của hu38E4.v1 Fab và SP34v52 Fab theo cùng một hướng, được xếp chồng bằng vùng VL có RMS = 2,24.

Hình 14K là dạng kết xuất đồ họa mô hình làm đầy không gian của hu38E4.v1 Fab được tạo phức hợp với peptit đầu tận cùng N CD3ε được liên kết ở rãnh giữa chuỗi nặng (màu lục lam) và chuỗi nhẹ (màu tía).

Hình 14L là dạng kết xuất đồ họa mô hình làm đầy không gian của SP34v52 Fab với peptit đầu tận cùng N CD3ε được xếp chồng theo cùng một hướng như ở phức hợp CD3εhu38E4.v1 Fab được trình bày ở hình 14K. Các gốc R50 và R52 (bằng màu cam) của HVR-H2 củaSP34v52 Fab là quan trọng cho việc liên kết CD3. Các điểm đối nghịch rõ ràng của peptit CD3 với SP34v52 Fab được biểu lộ bằng các mũi tên.

Hình 14M là dạng kết xuất đồ họa của cấu trúc tinh thể của hu38E4.v1 được tạo phức hợp với peptit đầu tận cùng N của CD3εγ và minh họa các tương tác liên phân tử

chính yếu liên quan đến gốc pyroglutamin thứ nhất và gốc thứ sáu (E6) ở CD3εγ. Các liên kết hydro tiềm năng được thể hiện ở dạng đường nét đứt.

Hình 14N là dạng kết xuất đồ họa mô hình làm đầy không gian của hu38E4.v1 Fab được tạo phức hợp với peptit đầu tận cùng N CD3εγ được liên kết ở rãnh giữa chuỗi nặng (màu lục lam) và chuỗi nhẹ (màu tía). Gốc thứ năm (E5) như được minh họa, hướng ra xa vị trí có tính tương tác mà chứa gốc thứ sáu (E6) của phức hợp Fab và peptit đầu tận cùng NCD3εγ.

Hình 15 trình bày dạng khái quát hóa bằng sơ đồ của quá trình hình thành kháng thể TDB. TDB cụ thể đã được trình bày được thể hiện ở dạng TDB có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-trong-lỗ (knob-in-hole-KIH), dạng thức này có thể sở hữu một đột biến không glycosyl hóa, nếu được tạo ra bởi một tế bào có nhân thực (ví dụ, tế bào CHO). Ở một dạng thức thay thế khác, chốt có thể có mặt trên cánh kháng CD3, và lỗ có thể có mặt trên cánh kháng nguyên kháng khối u. Dạng thức này cũng có thể sở hữu một đột biến không glycosyl hóa, nếu được tạo ra bởi tế bào có nhân thực (ví dụ, tế bào CHO).

Hình 16 là các biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm liên kết FACS *in vitro* của TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của cánh kháng CD3 dãy UCHT1 và cánh kháng CD20 dãy 2H7. Khả năng liên kết dòng tế bào B khối u Bjab (khả năng liên kết CD20), trái. Khả năng liên kết tế bào Jurkat (khả năng liên kết CD3), phải.

Hình 17 là tập hợp gồm các bảng tóm tắt các mức ái lực liên kết hóa trị một (trên cùng) và (hóa trị hai) khi mà các trị số Kd dùng cho các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của cánh kháng CD3 dãy UCHT1 và cánh kháng CD20 dãy 2H7.

Hình 18 là biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Jurkat (khả năng liên kết CD3) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 19 là biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Jurkat (khả năng liên kết CD3) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 20 là biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Bjab (khả năng liên kết CD20) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Các hình 21A và 21B là các biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Jurkat (khả năng liên kết CD3) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 21C là bảng tóm tắt EC50 (μg/ml) của mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 21A và 21B.

Các hình 22A và 22B là các biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Bjab (khả năng liên kết CD20) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 23 là biểu đồ biểu thị các kết quả của các thử nghiệm FACS về khả năng liên kết tế bào Jurkat (khả năng liên kết CD3) *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 24 là bảng tóm tắt các mức ái lực liên kết đối với các TDB CD3/CD20 và các Fab khác nhau, như được đo bằng phép phân tích Biacore với CD3εγ của người trên chip và TDB CD3/CD20 hoặc Fab trong dòng chảy qua.

Hình 25A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy 2H7) với 20.000 tế bào Bjab và các tế bào T hu CD8+ được tinh chế 5 lần.

Hình 25B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt Bjab so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy 2H7) với 20.000 tế bào Bjab và các tế bào T huCD8+ được tinh chế 5 lần, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 26A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy 2H7) với 200.000 PBMC của người cho mỗi lỗ.

Hình 26B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh (endo) so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy 2H7) với 200.000 PBMC của người cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 27A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy UCHT1) với 20.000 tế bào Bjab và các tế bào T huCD8+ được tinh chế 5 lần.

Hình 27B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt Bjab so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy UCHT1) với 20.000 tế bào Bjab và các tế bào T huCD8+ được tinh chế 5 lần, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 28A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy UCHT1) với 200.000 PBMC của người cho mỗi lỗ.

Hình 28B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ TDB CD3/CD20 được chỉ rõ (dãy UCHT1) với 200.000 PBMC của người cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 29A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 29B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 30A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 4) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 30B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 4) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 31A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 31B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 32A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 32B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 33A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào Bjab so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 33B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của khỉ đuôi dài cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 34A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 34B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 35A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 35B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 3) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 36A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác

nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 4) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 36B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 4) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Các hình 37A và 37B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 37C là bảng tóm tắt EC50 hoạt hóa tế bào T CD8+ (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 37A và 37B.

Các hình 38A và 38B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủCD3/TDB CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 38C là bảng tóm tắt EC50 tiêu diệt tế bào B nội sinh (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 38A và 38B.

Các hình 39A và 39B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 48 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 39C là bảng tóm tắt EC50 hoạt hóa tế bào T CD8+ (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 39A và 39B.

Các hình 40A và 40B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 48 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 40C là bảng tóm tắt EC50 tiêu diệt tế bào B nội sinh (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 40A và 40B.

Các hình 41A và 41B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 41C là bảng tóm tắt EC50 hoạt hóa tế bào T CD8+ (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 41A và 41B.

Các hình 42A và 42B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 24 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 42C là bảng tóm tắt EC50 tiêu diệt tế bào B nội sinh (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 42A và 42B.

Các hình 43A và 43B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T, như được đo bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69, sau 48 giờ ủ các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 43C là bảng tóm tắt EC50 hoạt hóa tế bào T CD8+ (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 43A và 43B.

Các hình 44A và 44B là các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh so với đối chứng không được điều trị bằng TDB, sau 48 giờ ủ các TDB

CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16, với 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 44C là bảng tóm tắt EC50 tiêu diệt tế bào B nội sinh (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được thử nghiệm ở các hình 44A và 44B.

Hình 45A là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 72H6, không thể hiện độ công hiệu *in vitro*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt Bjab.

Các hình 45B và 45C là các biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 72H6, không thể hiện độ công hiệu *in vitro*, như được đánh giá bằng thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh (B) và thử nghiệm hoạt hóa tế bào T (C).

Hình 46A là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 13A3, thể hiện độ công hiệu *in vitro* thấp, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt Bjab.

Hình 46B là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 30A1, thể hiện độ công hiệu *in vitro* thấp, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt Bjab.

Hình 46C là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 41D9a, thể hiện độ công hiệu *in vitro* thấp, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt Bjab. Các trị số EC50 tiêu diệt tế bào Bjab (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 được kiểm tra được thể hiện.

Hình 46D là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 41D9a, thể hiện độ công hiệu *in vitro* thấp, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh. Các trị số EC50 tiêu diệt tế bào B nội sinh (ng/ml) đối với mỗi TDB CD3/CD20 đã được kiểm tra được thể hiện.

Hình 46E là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như loại có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của 41D9a, thể hiện độ công hiệu *in vitro* thấp, như được đánh giá bằng các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T.

Hình 47A là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như các TDB có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của UCHT1v9, 21A9, và 40G5c, thể hiện độ công hiệu *in vitro* cao, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh bằng cách sử dụng 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 47B là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như các TDB có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của UCHT1v9, 21A9, và 40G5c, thể hiện độ công hiệu *in vitro* cao, như được đánh giá bằng các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T bằng cách sử dụng 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 1) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 48A là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như các TDB có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của UCHT1v9, 21A9, và 40G5c, thể hiện độ công hiệu *in vitro* cao, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh bằng cách sử dụng 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 48B là biểu đồ biểu thị rằng các TDB CD3/CD20 nhất định, như các TDB có cánh kháng CD20 của 2H7v16 và cánh kháng CD3 của UCHT1v9, 21A9, và 40G5c, thể hiện độ công hiệu *in vitro* cao, như được đánh giá bằng các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T bằng cách sử dụng 200.000 PBMC của người (được phân lập từ đối tượng cho số 2) cho mỗi lỗ, như được đo bằng phép phân tích FACS.

Hình 49 là bảng tóm tắt độ công hiệu *in vitro* của các TDB CD3/CD20 khác nhau có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 với cánh kháng CD20 của 2H7v16.

Hình 50 biểu thị các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD20 2H7.v16.

Hình 51 biểu thị các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng CD3 hu40G5c.

Các hình 52A và 52B biểu thị rằng TDB CD3/CD20 được tinh chế (40G5c/2H7v16) không có hiện tượng tạo thể kết tụ có thể phát hiện được như được xác định bằng phép sắc ký đào thải theo kích cỡ (size-exclusion chromatography-SEC) (A) và không có hiện tượng

tạo homodime có thể phát hiện được (tức là, hiện tượng tạo kháng thể CD20/CD20 hoặc CD3/CD3) như được đánh giá bằng phép đo phổ khối (B).

Hình 53A là biểu đồ biểu thị dược động học của các nồng độ huyết thanh của TDB CD3/CD20 ở các liều khác nhau ở chuột Sprague Dawley (SD) qua thời gian (tính bằng ngày), như được đánh giá bằng thử nghiệm dược động globulin miễn dịch chung (generic immunoglobulin pharmacokinetic-GRIP) hoặc thử nghiệm đặc hiệu.

Hình 53B là bảng tóm tắt các trị số độ thanh thải (ml/ngày/kg) đã được định lượng của kháng thể TDB CD3/CD20 được kiểm tra ở mỗi liều lượng được kiểm tra ở hình 53A.

Hình 54A là biểu đồ biểu thị rằng phần $F(ab')_2$ của TDB CD20 đã giữ lại cùng một độ công hiệu với IgG TDB CD20 có độ dài đầy đủ về khả năng tiêu diệt tế bào B (khả năng tiêu diệt Bjab) *in vitro*. 20.000 tế bào Bjab và 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 có độ dài đầy đủ hoặc F(ab')2 TDB CD20 trong 24 giờ.

Hình 54B là biểu đồ biểu thị rằng hoạt tính tiêu diệt tế bào B của TDB CD20 là phụ thuộc vào tế bào T, khi mà đã không phát hiện thấy hiện tượng tiêu diệt tế bào B nào với PBMC được làm tiêu tan các tế bào T CD3+. 20.000 tế bào Bjab và 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh, hoặc 200.000 PBMC được làm tiêu tan các tế bào T CD3+, được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ.

Hình 54Clà biểu đồ biểu thị rằng có thể đạt được khả năng tiêu diệt tế bào B có thể so sánh được bằng tế bào T CD4+ hoặc tế bào T CD8+ trong vai trò là chất tác động. 20.000 tế bào Bjab và 100.000 tế bào T CD8+ hoặc tế bào T CD4+ đã được tinh chế được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ. Khả năng tiêu diệt tế bào và khả năng hoạt hóa tế bào T được đánh dấu khi mà CD69+CD25+ được đo và được tính toán như được mô tả dưới đây.

Hình 54D là biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 có khả năng hoạt hóa cả tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+. 20.000 tế bào Bjab và 100.000 tế bào T CD8+ hoặc tế bào T CD4+ đã được tinh chế được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ. Khả năng tiêu diệt tế bào và khả năng hoạt hóa tế bào T được đánh dấu khi mà CD69+CD25+ được đo và được tính toán như được mô tả dưới đây.

Hình 54E là biểu đồ biểu thị rằng hiện tượng điều hòa tăng Granzyme thì nổi trội hơn trong phạm vi các tế bào T CD8+ khi bổ sung TDB CD20. 20.000 tế bào Bjab và 100.000 tế bào T CD8+ hoặc tế bào T CD4+ đã được tinh chế được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ. Hiện tượng kích thích Granzyme B cũng được phát hiện bằng FACS.

Hình 54F là biểu đồ biểu thị rằng mức giải phóng perforin cao hơn là gắn liền với các tế bào T CD8+ khi bổ sung TDB CD20. 20.000 tế bào Bjab và 100.000 tế bào T CD8+ hoặc tế bào T CD4+ đã được tinh chế được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ. Nồng độ perforin trong các môi trường được đo bằng ELISA

Hình 55 là một loạt biểu đồ phép đo đếm tế bào theo dòng chảy biểu thị rằng các tế bào T đã được hoạt hóa có khả năng tăng sinh với sự có mặt của TDB CD20 và các tế bào Bjab.

Hình 56A là một loạt biểu đồ biểu thị đường cong về khả năng tiêu diệt tế bào B theo liều lượng-đáp ứng của 8 dòng tế bào khối u của u bạch huyết/bệnh bạch cầu tế bào B (trái) và mức biểu hiện CD20 đối với các dòng tế bào B đã cho với đối chứng isotyp bằng màu xám, như được đo bằng FACS. Các tế bào B được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% FBS. Đối với thử nghiệm tiêu diệt này, 20.000 tế bào B được ủ với 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 24 giờ.

Hình 56B là biểu đồ biểu thị một khoảng rộng về mức biểu hiện CD20 trung bình trên 8 dòng tế bào B được thử nghiệm ở hình 56A. Trước tiên, các tế bào T CD4+ hoặc các tế bào T CD8+, được tinh chế từ máu toàn phần của đối tượng cho khỏe mạnh và được đánh dấu bằng CFSE, được ủ một mình, chỉ với Bjab mà thôi, chỉ với TDB CD20 mà thôi, hoặc với Bjab và TDB CD20 trong 24 giờ, sau đó, các tế bào được rửa và cho vào môi trường tươi mới trong 48 giờ nữa. Cường độ CFSE của các tế bào T được phát hiện bằng FACS, biểu thị sự tăng sinh của các tế bào T chỉ với sự có mặt của Bjab và TDB CD20.

Hình 56C là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 là công hiệu trong việc tiêu diệt tất cả 8 dòng theo phương thức phụ thuộc liều lượng, với các trị số EC50 tiêu diệt tế bào B (ng/ml) (trên cùng) và tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào B (dưới cùng) được trình bày ở dạng hàm số của mức biểu hiện CD20 trên tế bào B đích.

Hình 56D là biểu đồ biểu thị rằng các TDB hướng đích đến 5 kháng nguyên tế bào B khác nhau là có thể so sánh được trong việc làm trung gian cho quá trình tiêu diệt tế bào T của các tế bào Bjab. Các tế bào B được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% FBS. Đối với thử nghiệm tiêu diệt này, 20.000 tế bào Bjab được ủ với 100.000 tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho khỏe mạnh mà TDB CD20 (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9) hoặc TDB hướng đích đến một kháng nguyên tế bào B khác (tức là, các TDB B-E, mỗi kháng thể hướng đích đến một kháng nguyên tế bào B khác) ở nồng độ là 1000ng/ml trong 24 giờ.

Hình 56E là biểu đồ biểu thị mức độ tiêu diệt tế bào B đối với 10 dòng tế bào khối u của u bạch huyết/bệnh bạch cầu tế bào B. Các tế bào B được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% FBS. Đối với thử nghiệm tiêu diệt này, 20.000 tế bào B được ủ với 100.000 tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho khỏe mạnh và 1000ng/ml TDB CD20 (2H7v16/UCHT1v9) trong 24 giờ.

Hình 56F là biểu đồ biểu thị đường cong về khả năng tiêu diệt theo đáp ứng-liều lượng đối với 8 đối tượng cho ngẫu nhiên.

Hình 56G là biểu đồ đồ thị tóm tắt đối với EC50 (trái) và mức độ tiêu diệt tế bào B (phải) với 1000ng/ml kháng thể trong thử nghiệm 24 giờ đối với 30 đối tượng cho.

Hình 56H là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng mức độ tiêu diệt tế bào B trong 24 giờ bởi TDB CD20 là rất có thể so sánh được hoặc cao hơn khả năng tiêu diệt tế bào B bởi CD19 scFv. Đối với việc tiêu diệt tế bào B tự thân, 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được ủ trong 24 giờ với TDB CD20 ở nồng độ được chỉ định. Khả năng tiêu diệt tế bào đã được ghi nhận được tính toán như được mô tả dưới đây.

Hình 56I là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng mức độ tiêu diệt tế bào B trong 24 giờ bởi TDB CD20 là có thể so sánh được hoặc cao hơn khả năng tiêu diệt tế bào B bởi CD19-TDB hoặc CD22-TDB (ô trên cùng) hoặc CD79a hoặc CD79b (ô dưới cùng). Đối với việc tiêu diệt tế bào B tự thân, 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được ủ với 40.000 tế bào Bjab trong 24 giờ với CD20, CD19, CD22, CD79a, hoặc CD 79b TDB ở nồng độ được chỉ định. Khả năng tiêu diệt tế bào đã được ghi nhận được tính toán như được mô tả dưới đây.

Hình 57A là một loạt biểu đồ biểu thị các trị số biểu hiện tương đối đối với CD3ε của người được phát hiện ở các tế bào T CD4+ (ô bên trái) và các tế bào T CD8+ (ô trung

tâm; và CD20 của người ở các tế bào B CD19+ (ô bên phải) được phát hiện ở PBMC của chuột (mu) hoặc PBMC của người (hu) như được đo bằng FACS. PBMC của chuột được dẫn xuất từ máu của các con chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20; các PBMC của người được dẫn xuất từ máu của đối tượng cho khỏe mạnh.

Hình 57B là biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 không thể sử dụng các tế bào T của chuột để làm tiêu tan các tế bào B không có sự biểu hiện CD3 của người ở chuột chuyển gen CD20 của người. Chuột chuyển gen huCD20 hoặc chuột chuyển gen kép huCD20/CD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng các kháng thể như được chỉ định (10mg/kg đối với rituximab, 0,5mg/kg đối với TDB CD20 và TDB HER2). Lá lách chuột được thu gom ở thời điểm D7 (7 ngày sau khi điều trị bằng kháng thể). Kháng thể kháng CD20 của người rituximab được sử dụng làm đối chứng dương. CD3/TDB HER2 được sử dụng làm đối chứng isotyp âm.

Hình 57C là biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 có thể sử dụng các tế bào T của chuột biểu hiện huCD3 ở chuột chuyển gen kép CD3/CD20 của người để làm tiêu tan một cách công hiệu các tế bào B của chuột biểu hiện huCD20. Chuột chuyển gen huCD20 hoặc chuột chuyển gen kép huCD20/CD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng các kháng thể như được chỉ định (10mg/kg đối với rituximab, 0,5mg/kg đối với TDB CD20 và TDB HER2). Lá lách chuột được thu gom ở thời điểm D7 (7 ngày sau khi điều trị bằng kháng thể). CD3/TDB HER2 được sử dụng làm đối chứng isotyp âm.

Hình 58A là một loạt biểu đồ về nghiên cứu tiến trình-thời gian biểu thị rằng việc điều trị bằng TDB CD20 đem lại mức tiêu tan tế bào B được duy trì lên đến D15 (15 ngày sau khi cho dùng thuốc). Chuột chuyển gen kép huCD20/huCD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng các liều lượng khác nhau của TDB CD20. Máu chuột (D1, D8 và D15) được thu gom.

Hình 58B là biểu đồ biểu thị rằng mức tiêu tan tế bào B gần như hoàn toàn ở lá lách chuột là chỉ đạt được vào thời điểm D7 sau liều đơn là 0,5mg/kg, trong khi liều thấp hơn là 0,05mg/kg chỉ đem lại mức tiêu tan tế bào B lá lách một phần. Chuột chuyển gen kép huCD20/CD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng liều lượng khác nhau của TDB CD20. Lá lách (D7) được thu gom.

Hình 58C là biểu đồ biểu thị rằng mức tiêu tan tế bào B mạnh mẽ vào thời điểm D7 được quan sát thấy trong hệ tuần hoàn của chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20 được

điều trị bằng TDB CD20. Chuột chuyển gen kép huCD20/huCD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 0,5mg/kg của TDB CD20. Máu được thu gom vào thời điểm D0-5 min (5 phút sau khi điều trị), D0-2h, D0-8h, D1, D2, D3, và D7. Các tế bào B biểu hiện huCD20 được đo bằng FACS.

Hình 58D là một loạt biểu đồ biểu thị hiện tượng hoạt hóa tế bào T ở các con chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20 được điều trị bằng TDB CD20. Chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20 đã được điều trị đã thể hiện lên đến mức tăng 80% về số tế bào T CD8+ biểu hiện CD3ε của người vào thời điểm 2 giờ sau khi điều trị TDB CD20, mức này đã quay về mức đường chuẩn trước thời điểm D2 và D7 (ô trên cùng). Tương tự, các tế bào T CD4+ biểu hiện CD3ε của người đã tăng lên 80% 2 giờ sau khi điều trị bằng TDB CD20 và kế tiếp đã quay về mức đường chuẩn trước thời điểm D2. Chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20 được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 0,5mg/kg của TDB CD20. Máu được thu gom vào thời điểm D0-5 min (5 phút sau khi điều trị), D0-2h, D0-8h, D1, D2, D3, và D7. Tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ biểu hiện CD3ε được đo bằng FACS.

Hình 59A là một loạt biểu đồ phép đo đếm tế bào theo dòng chảy biểu thị rằng TDB CD20 làm tiêu tan các tế bào B vùng rìa (MZB) một cách có hiệu quả như các tế bào B thể nang (FOB) sau khi cho các con chuột chuyển gen kép huCD3/huCD20 dùng TDB. Hai con vật chuyển gen kép (lần lượt là ô bên trái và ô bên phải) được điều trị bằng chất dẫn (ô trên cùng) hoặc liều đơn trong tĩnh mạch của 0,5mg/kg TDB (ô dưới cùng). Lá lách chuột được thu gom ở thời điểm D7 và được phân tích bằng FACS.

Hình 59B-59E là một loạt biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 làm tiêu tan các tế bào B vùng rìa (MZB) (B) một cách có hiệu quả như các tế bào B thể nang (FOB) (C) sau liều đơn trong tĩnh mạch của 0,5mg/kg TDB, cùng với hiện tượng hoạt hóa các tế bào T CD8+ (D) và hiện tượng tăng sinh các tế bào T CD8+ (E) ở lá lách ở các thời điểm được chỉ định. Lá lách chuột được thu gom ở D1, D2, D3, D5, D7 và D14.

Hình 60A là biểu đồ biểu thị rằng chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng hằng tuần của TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg (hoàn cảnh liều lặp lại) đã thể hiện mức tế bào B được làm tiêu tan trong máu ở thời điểm D7, mà hầu như không có tế bào B nào được phát hiện ở D21. Chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng của 0,5mg/kg TDB CD20 hằng tuần trong tĩnh mạch. Máu được thu gom vào thời điểm D-

5 (5 ngày trước khi điều trị), D7, D14, và D21. Số tế bào B của chuột trong máu được đo bằng FACS.

Hình 60B là biểu đồ biểu thị rằng mức tiêu tan tế bào B mạnh mẽ ở thời điểm D21 được quan sát thấy ở lá lách của chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng TDB CD20. Chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng của 0,5mg/kg TDB CD20 hằng tuần thông qua phương thức trong tĩnh mạch. Lá lách được thu gom ở D21. Số tế bào B của chuột ở lá lách được đo bằng FACS.

Hình 60C là một loạt biểu đồ phép đo đếm tế bào theo dòng chảy biểu thị rằng các tế bào T huCD8+ tăng sinh và các tế bào B huCD19+ được làm tiêu tan 7 ngày sau khi điều trị (D7) chuột NSG được nhân tính hóa bằng TDB CD20. Chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng chất dẫn hoặc 0,5mg/kg TDB CD20 (2H7v16/UCHT1v9). Lá lách của chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng TDB CD20 và đối chứng được thu gom vào thời điểm D7. Các tế bào B biểu hiện huCD19 và các tế bào T biểu hiện huCD8 được đo bằng FACS.

Hình 60D là biểu đồ biểu thị rằng chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng hằng tuần của TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg (hoàn cảnh liều lặp lại) được thể hiện mức tăng lên đến 10 lần về số tế bào T CD8+ vào thời điểm D7, mức này đã quay về mức đường chuẩn hoặc thấp hơn trước thời điểm D14 và D21. Chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng của 0,5mg/kg TDB CD20 hằng tuần thông qua phương thức iv. Máu được thu gom vào thời điểm D-5 (5 ngày trước khi điều trị), D7, D14, và D21. Số tế bào T CD8+ của chuột trong máu, và hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đo bằng FACS.

Hình 60E là một loạt biểu đồ phép đo đếm tế bào theo dòng chảy biểu thị các mức đường chuẩn của các tế bào B huCD20+ (ô trung tâm) và tế bào T huCD8+ và tế bào T huCD4+ (ô bên phải) từ 2 con chuột NSG được nhân tính hóa như được đo bằng FACS.

Hình 60F là một loạt biểu đồ biểu thị mức biểu hiện bề mặt tế bào của huCD3ε và mức biểu hiện CD20 trên các tế bào B CD19+ (trái), các tế bào T CD8+ (trung tâm), và các tế bào T CD4+ (phải) như được phát hiện bằng FACS.

Hình 61A là biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 là công hiệu trong việc tiêu diệt các tế bào B trong CLL với các tế bào T tự thân. 200.000 PBMC được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 48 giờ trong môi trường RPMI được bổ sung 10% FBS.Hình 61B là

biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 là công hiệu trong việc kích thích quá trình hoạt hóa các tế bào T tự thân với sự có mặt của các tế bào B trong CLL. 200.000 PBMC được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 trong 48 giờ trong môi trường RPMI được bổ sung 10% FBS.

Hình 61C là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng số tế bào T có tính tương quan cao với khả năng tiêu diệt các tế bào B trong CLL *ex vivo*. 200.000 PBMC được ủ với 1000ng/ml TDB CD20 trong 48 giờ, một mình hoặc với các tế bào T CD8+ được bổ sung được tinh chế từ đối tượng cho khỏe mạnh. Tỷ lệ phần trăm của các tế bào B CD19+CD5+ và các tế bào T CD8+ trong PBMC CLL là 90/0,55 đối với mẫu A1645, 76/3,5 đối với A1957, 87/0,63 đối với A1978, 69/1,3 đối với A1980. Khả năng tiêu diệt tế bào, hiện tượng kích thích Granzyme B, và hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đo bằng FACS như được mô tả dưới đây.

Hình 62A là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng hiện tượng hoạt hóa tế bào T (trái) sau các liều lượng 0,1mg/kg hoặc 0,5mg/kg của TDB CD20 cho chuột NSG có các tế bào bệnh bạch cầu CLL được ghép tương quan với mức làm tiêu tan công hiệu của các tế bào B trong CLL được ghép (phải).

Hình 62B là tập hợp gồm các hình ảnh hóa mô miễn dịch của các phần lá lách từ chuột NSG có các tế bào bệnh bạch cầu CLL được ghép, biểu thị rằng ít tế bào B là có thể phát hiện được sau khi điều trị TDB CD20. Các tế bào B và tế bào T được ghép vào chuột NSG như được mô tả dưới đây. Chuột được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng TDB HER2, và rituximab ở mức 0,5mg/kg, TDB CD20 ở mức 0,1mg/kg và 0,5mg/kg, và lá lách được thu gom dùng cho phép phân tích FACS 14 ngày sau khi điều trị.

Hình 63 là biểu đồ biểu thị thể tích khối u được vẽ theo điểm qua thời gian của khối u được ghép Bjab của chuột SCID đối với nhóm 1 (chất dẫn: 20mM Histidin/axetat độ pH 5,5, 240mM sucroza, 0,02% Tween 20); nhóm 2 (TDB CD20: 2H7v114/UCHT1.v9; 0,5mg/kg); nhóm 3 (chất dẫn: 20mM Histidin/axetat độ pH 5,5, 240mM sucroza, 0,02% Tween 20, PBMC); và nhóm 4 (TDB CD20: CD20 2H7v114/CD3 UCHT1.v9; 0,5mg/kg, PBMC). Các tế bào tác động là PBMC được dẫn xuất từ đối tượng cho là người khỏe mạnh. Chuột được điều trị một lần cho mỗi tuần trong hai tuần.

Hình 64A là biểu đồ biểu thị mức biểu hiện CD20 tương đối trên các tế bào Bjab, NALM-6, SC-1, và OCI-LY 19. Các tế bào B và tế bào T được ghép vào chuột NSG như

được mô tả dưới đây. Chuột được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng TDB HER2, và rituximab ở mức 0,5mg/kg, TDB CD20 ở mức 0,1mg/kg và 0,5mg/kg, và lá lách được thu gom dùng cho phép phân tích IHC 14 ngày sau khi điều trị.

Hình 64B là biểu đồ biểu thị rằng rituximab và TDB CD20 là có thể so sánh được về độ hiệu nghiệm của chúng trong việc tiêu diệt các tế bào Bjab *in vitro*, mà biểu hiện mức CD20 cao trên bề mặt tế bào của chúng. PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được làm tiêu tan các tế bào B, và được sử dụng làm tế bào tác động trong thử nghiệm tiêu diệt tế bào *in vitro*. 20.000 tế bào B và 200.000 tế bào tác động được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 hoặc rituximab trong 24 giờ. Mức biểu hiện TDB CD20 được phát hiện bằng FACS.

Hình 64C là biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20, nhưng không phải rituximab, có khả năng tiêu diệt các tế bào NALM-6, SC-1 và OCI-LY 19, các tế bào này có mức CD20 thấp tương đối trên bề mặt tế bào của chúng. PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được làm tiêu tan các tế bào B, và được sử dụng làm tế bào tác động trong thử nghiệm tiêu diệt tế bào in vitro. 20.000 tế bào B và 200.000 tế bào tác động được ủ với nồng độ khác nhau của TDB CD20 hoặc rituximab trong 24 giờ. Mức biểu hiện TDB CD20 được phát hiện bằng FACS.

Hình 64D là biểu đồ biểu thị mức biểu hiện bề mặt tế bào B của kháng nguyên CD20 không được phong bế ở dạng hàm số của nồng độ của DANA-rituximab như được đo bằng FACS. Chuột chuyển gen kép CD20/CD3 được điều trị bằng liều đơn của chất dẫn hoặc DANA-rituximab (10 mg/kg). Lá lách được thu hoạch 5 ngày sau điều trị.

Các hình 65A và 65B là các biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 là có hoạt tính trong việc tiêu diệt các tế bào B *in vitro* với sự có mặt của các mức cao của rituximab (A) hoặc đexametason (B). Trước tiên, 200.000 PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh được ủ với DANA-rituximab ở nồng độ được chỉ định trong 1 giờ, sau đó, TDB CD20 được bổ sung và được ủ trong 24 giờ. Đối với thử nghiệm đexametason, các tế bào được điều trị trước bằng đexametason 1μM qua đêm trước khi bổ sung TDB CD20. Mức tiêu diệt tế bào được tính toán như được mô tả dưới đây.

Hình 66 là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị rằng TDB CD20 có hoạt tính trong việc làm tiêu tan các tế bào B trong máu (trái) và lá lách (phải) ở các con chuột được điều trị trước bằng DANA-rituximab. Đối với việc điều trị chất đơn lẻ, chuột chuyển gen kép

huCD20/CD3 được điều trị một lần trong tĩnh mạch ở liều lượng được chỉ định; đối với phương pháp điều trị kết hợp, trước tiên, chuột được điều trị trong tĩnh mạch bằng DANA-rituximab, và TDB CD20 được tiêm trong tĩnh mạch 30 phút sau. Máu được thu gom vào thời điểm D-7, D0-2h (2 giờ sau khi điều trị bằng TDB), và D7; lá lách được thu gom ở thời điểm D7. Số tế bào B được đo bằng FACS như được mô tả dưới đây.

Hình 67A là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị số tế bào B (trái), tế bào T CD4+ (giữa), và tế bào T CD8+ (phải) trong các mẫu máu từ 3 con khỉ đuôi dài trước khi điều trị bằng liều đơn trong tĩnh mạch của 1mg/kg TDB CD20 và 7 ngày sau khi điều trị bằng liều đơn trong tĩnh mạch của 1mg/kg TDB CD20. Ba con khỉ đuôi dài được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 1mg/kg TDB CD20. Máu được thu gom vào thời điểm D-7 (7 ngày trước khi dùng thuốc theo liều), D0-4hr (4 giờ ngay sau khi dùng thuốc theo liều) và D7.

Hình 67B là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị các mức tế bào B, tế bào T CD4+, và tế bào T CD8+ ở lá lách (trái), các hạch bạch huyết hàm dưới (giữa), và các hạch bạch huyết mạc treo ruột (phải) của 3 con khỉ đuôi dài 7 ngày sau khi điều trị bằng liều đơn trong tĩnh mạch của 1mg/kg TDB CD20. Ba con khỉ đuôi dài được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 1mg/kg TDB CD20. Máu được thu gom vào thời điểm D-7 (7 ngày trước khi dùng thuốc theo liều), D0-4hr (4 giờ ngay sau khi dùng thuốc theo liều), và D7.

Hình 67C là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị các mức tế bào B, tế bào T CD4+, và tế bào T CD8+ ở lá lách (trái), các hạch bạch huyết hàm dưới (giữa), và các hạch bạch huyết mạc treo ruột (phải) của 3 con khỉ đuôi dài trước khi điều trị bằng liều đơn trong tĩnh mạch của 1mg/kg TDB CD20. Ba con khỉ đuôi dài được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 1mg/kg TDB CD20. Máu được thu gom vào thời điểm D-7 (7 ngày trước khi dùng thuốc theo liều), D0-4hr (4 giờ ngay sau khi dùng thuốc theo liều) và D7.

Hình 67D là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị các mức đường chuẩn của các tế bào B và tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ ở dạng tỷ lệ phần trăm của tổng số bạch huyết bào được phát hiện ở lá lách (trái) và các hạch bạch huyết hàm dưới (phải) ở các con vật được điều trị bằng đối chứng chất dẫn.

Hình 68A là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị nồng độ huyết thanh của TDB CD20 từ các mẫu huyết thanh và máu đã được thu gom từ bốn con khỉ đuôi dài được điều trị 4 lần hằng tuần bằng 1mg/kg TDB CD20 thông qua phương thức dùng thuốc trong tĩnh mạch.

Hình 68B là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị nồng độ TDB CD20 từ các mẫu huyết thanh được thu gom từ các con vật được mô tả ở các hình 65 và 66A. Giá trị trung bình ±± độ lệch chuẩn được vẽ đồ thị.

Hình 69A là biểu đồ phân bố biểu thị mức biểu hiện của PD-L1 trên tế bào A20-huCD20 từ chuột Balb/C đồng gen A20-huCD20, như được đánh giá bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy.

Hình 69B là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn); nhóm 2 (TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg); nhóm 3 (kháng thể kháng PD-L1 ở 10mg/kg); và nhóm 4 (TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg + kháng thể kháng PD-L1).

Hình 70 là biểu đồ biểu thị các đường cong liên kết của mỗi kháng thể trong số ba TDB FcRH5 đã được kiểm tra được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào T biểu hiện CD8+ CD3.

Hình 71A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích MOLP-2 ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, với các tế bào T CD8+ được tinh chế từ PBMC của người từ đối tượng cho số 1.

Hình 71B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích MOLP-2 ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, với các tế bào T CD8+ được tinh chế từ PBMC của người từ đối tượng cho số 2.

Hình 72A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là MOLP-2, và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho số 1.

Hình 72B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD107a+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là MOLP-2, và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho số 1.

Hình 72C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là MOLP-2, và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho số 2.

Hình 72D là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD107a+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB FcRH5, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là MOLP-2, và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ đối tượng cho số 2.

Hình 73 là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị các đường cong liên kết của mỗi kháng thể trong số ba TDB HER2 được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào SKBR3 biểu hiện HER2 (trên cùng) và các tế bào T biểu hiện CD8+ CD3 (dưới cùng).

Hình 74A là biểu đồ biểu thị các đường cong liên kết của trastuzumab (hóa trị hai), trastuzumab (Fab), vàTDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (song đặc hiệu) về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào SKBR3 biểu hiện HER2.

Hình 74B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào SKBR3 có thể sống được ở dạng hàm số của nồng độ trastuzumab (hóa trị hai), trastuzumab (Fab), vàTDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (song đặc hiệu), như được đánh giá bằng Thử nghiệm về Khả năng sống của Tế bào Phát quang CELLTITERGLO®.

Hình 74C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR do độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-ADCC) làm trung gian với sự có mặt của trastuzumab (T-mab), trastuzumab được tạo ra ở *E. coli* (T-mab *E. coli*) , và TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), như được đánh giá bằng hiện tượng giải phóng lactat dehydrogenaza (LDH) từ các tế bào đã được phân giải.

Hình 75 là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB, và hu4D5.Y100A-TDB).

Hình 76A là một loạt ô. Ô trên cùng là dạng kết xuất đồ họa của cấu trúc tinh thể của miền ngoại bào của HER2 (extracellular domain-ECD) được liên kết bởi hu4D5 Fab (Trastuzumab), 2C4 Fab (Pertuzumab), và 7C2. Ô dưới cùng là cấu trúc dải của CD3ε được liên kết bởi 2C11, 38E4v1 và 40G5c.

Hình 76B là bảng biểu thị các mức ái lực liên kết, được trình bày bằng hằng số phân ly K_D(nM), của TDB HER2 đối với ba cánh HER2 khác nhau: hu4D5, 2C4, và 7C2. Ô dưới cùng bên phải là bảng biểu thị các mức ái lực liên kết, được trình bày bằng hằng số phân ly K_D(nM), của TDB HER2 đối với ba cánh CD3 ε khác nhau: 38E4v1, 40G5c và 2C11.

Hình 76C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích MCF7 biểu hiện HER2 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (hu4D5-TDB, 2C4-TDB và 7C2-TDB). Độc tính tế bào được đo bằng hiện tượng giải phóng lactat dehydrogenaza (LDH).

Hình 77 là biểu đồ biểu thị các cánh HER2 là hu4D5 và 2C4 là những chất trung gian công hiệu của quá trình tiêu diệt tế bào như được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm tối đa của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 đạt được bằng việc điều trị bằng các biến thể TDB HER2 sau đây: hu4D5-38E4v1, hu4D5-40G5c, 2C4-38E4v1, 2C4-40G5c, 7C2-38E4v1 và 7C2-40G5c.

Hình 78 là một loạt biểu đồ biểu thị độ công hiệu của các biến thể của TDB HER2 trong việc tiêu diệt dòng tế bào SKBR3 biểu hiện HER2 (trái) và dòng tế bào MCF7 biểu hiện HER2 (phải) theo phương thức phụ thuộc liều lượng, có các trị số EC50 tiêu diệt tế bào đích (pM).

Hình 79 là một loạt biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 biểu hiện HER2 đối với các TDB khác nhau với các cánh HER2 (hu4D5, 2C4, và 7C2) được ghép cặp với cánh CD3 có ái lực cao (38E4v1) hoặc cánh CD3 có ái lực thấp (40G5c) ở dạng hàm số của nồng độ TDB (ng/ml).

Hình 80 là một loạt ô. Ô ở bên trái biểu thị độ công hiệu của các biến thể của TDB HER2 (hu4D5-38E4v1, 2C4-38E4v1, 7C2-38E4v1; hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c, 7C2-40G5c) trong việc tiêu diệt dòng tế bào SKBR3 biểu hiện HER2 và dòng tế bào MCF7 biểu hiện HER2 theo phương thức phụ thuộc liều lượng, có các trị số EC50 tiêu diệt tế bào đích (pM). Ô ở bên phải là bảng có tỷ lệ của EC50 của các biến thể TDB HER2 đã cho ở MCF7 so với các tế bào đích SKBR3 đối với ba thử nghiệm.

Hình 81 là một loạt ô. Ô trên cùng biểu thị bảng liệt kê các biến thể của cánh HER2 hu4D5 (hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10, hu4D5v31, hu4D5.Y100A) đối với TDB HER2 (cánh CD3 40G5c) và EC50 tương ứng (ng/ml) đối với khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3, ái lực liên kết HER2 (K_D, nM) ngoài tỷ lệ của ái lực liên kết HER2 $K_D$và EC50 tiêu diệt tế bào đích SKBR3 đối với các biến thể hu4D5 so với hu4D5 ra. Ô dưới cùng là biểu đồ biểu thị sự tương quan giữa tỷ lệ EC50 SKBR3 đối với các biến thể TDB HER2 hu4D5 (hu4D5, hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10, và hu4D5v31) và tỷ lệ K_D tương đối đối với các biến thể TDB HER2 hu4D5.

Hình 82 là một loạt biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích MCF7 và SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ của các biến thể TDB HER2 sau đây: hu4D5-40G5c (trên cùng bên trái), hu4D5v7-40G5c (trung tâm trên cùng), hu4D5v5-40G5c (trên cùng bên phải), hu4D5v10-40G5c (dưới cùng bên trái), hu4D5v31-40G5c (trung tâm dưới cùng), hu4D5.Y100A-40G5c (dưới cùng bên phải).

Hình 83 là một loạt biểu đồ. Biểu đồ ở bên trái biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ (µg/ml) của các kháng thể đơn đặc hiệu hóa trị hai phong bế HER2 đặc hiệu đối với cánh HER2 được chỉ định của TDB HER2. (các kháng thể phong bế HER2: các kháng thể đơn đặc hiệu hóa trị hai đối với hu4D5, 2C4, và 7C2. Các TDB HER2: hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c và 7C2-38E4v1 ở nồng độ cố định: 10ng/ml.) Biểu đồ ở bên phải biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào có thể sống được ở dạng hàm số của nồng độ của kháng thể HER2 (hu4D5) trastuzumab với sự có mặt và sự vắng mặt của TDB HER2 hu4D5-40G5c.

Hình 84 là một loạt ô. Ô trên cùng là bảng trình bày tính phản ứng của các biến thể của cánh HER2 với HER2 như được đo bằng các thử nghiệm liên kết khác nhau, ngoài tính phản ứng của các dòng thuần HER2 với kháng thể hu4D5 trastuzumab ra. Ô dưới cùng là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ (pM) của Fab song đặc hiệu HER2 đối với các dòng thuần đã cho (hu4D5, 3H4 và 2H11). Trị số EC50 được đưa ra đối với mỗi dòng thuần bằng pM.

Hình 85 là bảng trình bày ái lực và thông tin về tính phản ứng đối với các biến thể của cánh CD3 TDB HER2 (38E4v1, 38E4, SP34, 40G5c, và 2C11).

Hình 86 là biểu đồ biểu thị khả năng tiêu diệt tế bào đích CT26 biểu hiện HER2 ở dạng hàm số của nồng độ (ng/ml) của các biến thể của TDB HER2 (hu4D5-2C11, hu4D5-SP34, 7C2-2C11, và 2C4-2C11). Các tế bào tác động: các tế bào T được dẫn xuất từ CD3-TG

Hình 87A là biểu đồ biểu thị thể tích khối u (mm^3) được đo qua thời gian (0-5 ngày) ở các con vật được điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (0,5mg/kg).

Hình 87B là một loạt biểu đồ. Biểu đồ trên cùng bên trái biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào CD45+ ngoại vi cho mỗi 5 tế bào được phát hiện vào ngày 6 sau khi điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (0,5mg/kg). Biểu đồ trên cùng bên phải biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào CD45+ ngoại vi là các tế bào CD8+ được phát hiện vào ngày 6 sau khi

điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (0,5mg/kg). Biểu đồ dưới cùng bên trái biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào CD45+ ngoại vi là CD4+ được phát hiện vào ngày 6 sau khi điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (0,5mg/kg). Biểu đồ dưới cùng bên phải biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào CD8+ ngoại vi là IFN+ được phát hiện vào ngày 6 sau khi điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (0,5mg/kg).

Hình 88A là một loạt biểu đồ. Biểu đồ trên cùng biểu thị đồ thị dạng thác nước của mức thay đổi tính theo phần trăm về thể tích khối u ở các con vật được điều trị bằng chất dẫn hoặc biến thể TDB HER2 (hu4D5-SP34 hoặc hu4D5-2C11; 0,5mg/kg; IV, hằng tuần, 5 tuần). Biểu đồ dưới cùng biểu thị đồ thị dạng thác nước của mức thay đổi tính theo phần trăm về thể tích khối u ở các con vật được điều trị bằng biến thể TDB HER2 (2C4-38E4; 0,5mg/kg; IV, hằng tuần, 5 tuần).

Hình 88B là một loạt biểu đồ. Biểu đồ trên cùng biểu thị thể tích khối u ở dạng phần trăm của thể tích đường chuẩn ở dạng hàm số của thời gian (ngày) đối với các con vật được điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (hu4D5-SP34). Biểu đồ dưới cùng biểu thị thể tích khối u ở dạng phần trăm của thể tích đường chuẩn ở dạng hàm số của thời gian (ngày) đối với các con vật được điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB HER2 (hu4D5-2C11). (TDB HER2: 0,5mg/kg; IV, hằng tuần, 5 tuần).

Hình 89 là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD107a+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 hu4D5 (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB và hu4D5.Y100A-TDB), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là các tế bào SKBR3; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 90A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5 và SP34/hu4D5).

Hình 90B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 và 40G5c/hu4D5).

Hình 90C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 và 40G5c/hu4D5).

Hình 91A là biểu đồ biểu thị đường cong liên kết của mỗi kháng thể trong số ba TDB HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5, và 40G5c/hu4D5) được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào T biểu hiện CD8+ CD3 như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 91B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 và 40G5c/hu4D5).

Hình 92A là biểu đồ biểu thị đường cong liên kết của hai TDB HER2 (38E4c/hu4D5 và 38E4/hu4D5) được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào T biểu hiện CD8+ CD3, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 92B là biểu đồ biểu thị đường cong liên kết của hai TDB HER2 (38E4c/hu4D5 và 38E4/hu4D5) được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào SKBR3 biểu hiện HER2, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 92C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (38E4c/hu4D5 và 38E4/hu4D5) như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào tác động là các tế bào T CD8+ của người; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 92D là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (38E4c/hu4D5 và 38E4/hu4D5).

Hình 93A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ GranzymeB+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là các tế bào SKBR3; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 93B là một loạt biểu đồ biểu thị hiện tượng thoát bào hạt qua trung gian tế bào T TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) được phát hiện bằng ELISA đối với perforin và các granzyme A và B, và tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích như được đánh giá bằng hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào đích là các tế bào SKBR3; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động : tế bào đích = 30:1.

Hình 93C là một loạt biểu đồ biểu thị hiện tượng tự hủy tế bào đích qua trung gian tế bào T TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đo bằng các hoạt tính của caspaza-3 và caspaza-7 trong thử nghiệm CASPASE-GLO® 3/7, hiện tượng tự hủy trong thử nghiệm

Cell Death Detection ELISA^{plus}, và hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào đích là các tế bào SKBR3; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 10:1.

Hình 93D là hình ảnh của phương pháp thấm tách phương Tây (trên cùng) biểu thị mức biểu hiện của Her2 ở các tế bào được chuyển nhiễm 3T3 và biểu đồ (dưới cùng) biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích bởi các tế bào T đã được hoạt hóa ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đo theo hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào đích là vectơ-3T3 và 3T3-HER2; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 10:1.

Hình 93E là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích BT474 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) với sự có mặt của Fab trastuzumab (T-Fab) hoặc miền ngoại bào tan được của HER2 (ECD) như được đánh giá bằng hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 5:1.

Hình 93F là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) sau khi làm tiêu tan các tế bào CD3+ từ quần thể tế bào tác động PBMC. Tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 20:1.

Hình 94A là một loạt biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ (trái) và các tế bào T CD8+CD107a+ (giữa) ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS, và tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (phải). Các tế bào đích là các tế bào SKBR3; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 94B là một loạt biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích BT474 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (trái) và tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ GranzymeB+ ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) (phải), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là tế bào BT474; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích như được chỉ định.

Hình 95A là một loạt biểu đồ phân bố biểu thị mức biểu hiện của CFSE trong các tế bào T CD8+ với sự có mặt của các tế bào đích SKBR3 và/hoặc TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5).

Hình 95B là biểu đồ biểu thị mức thay đổi gấp mấy lần về số tế bào CD8+ ở dạng hàm số của thời gian sau khi ủ với các tế bào đích SKBR3 và TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 95C là một loạt biểu đồ biểu thị mức thay đổi gấp mấy lần về số tế bào CD8+ ở dạng hàm số của thời gian sau khi ủ với các tế bào đích SKBR3, TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), và 20ng/ml IL-2, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 96A là hình ảnh của phương pháp thấm tách phương Tây biểu thị mức biểu hiện của Her2 ở một ô gồm các dòng tế bào khối u của người.

Hình 96B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đánh giá bằng hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào đích là BJAB, MDA435, MDA231, MCF7, MDA453, SKBR3 và BT474; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 25:1.

Hình 96C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là MCF7 và SKBR3; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 20:1.

Hình 96D là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là BJAB và SKBR3; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 20:1.

Hình 96E là bảng thể hiện số bản sao HER2 đối với một ô gồm các tế bào đích và đối với mỗi tế bào đích, EC50 TDB HER2 và tỷ lệ phần trăm của mức chiếm chỗ HER2 ở nồng độ đó. Các tế bào đích là MDA435, MDA231, MCF7, MDA453,BT474 và SKBR3.

Hình 97A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đánh giá bằng hiện tượng giải phóng LDH. Các tế bào đích là SKBR3, HCC1569, KPL4, HCC202, JIMT1 và CALU3; các tế bào tác động là PBMC; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 10:1.

Hình 97B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào đích có thể sống được ở dạng hàm số của nồng độ trastuzumab emtansine (T-DM1) như được đánh giá bằng Thử nghiệm về Khả năng Sống của Tế bào Phát quang CELLTITERGLO®. Các tế bào đích là BT474-M1 mẹ và BT474-M1 kháng T-DM1; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 97C là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào đích có thể sống được ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là BT474-M1 mẹ và BT474-M1 kháng T-DM1; các tế bào tác động là các tế bào T CD8+; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 98 là biểu đồ và bảng biểu thị dược động học (PK) của TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) ở chuột Sprague-Dawley như được đánh giá bằng ELISA.

Hình 99A là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); nhóm 2 (PBMC(1) + chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); nhóm 3 (PBMC(1) + TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) ở mức 0,5mg/kg); nhóm 4 (PBMC(2) + chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 5 (PBMC(2) + TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 99B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của mức thay đổi về thể tích khối u qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/2C11) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 99C là biểu đồ phân bố biểu thị tỷ lệ phần trăm tương đối của mức thay đổi về thể tích khối u qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/2C11) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 99D là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/2C11) ở mức 0,5mg/kg). Các phần tử đáp ứng đã bao gồm các khối u mà lớn hơn 1000mm^3 vào lúc bắt đầu điều trị.

Hình 99E là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của mức thay đổi về thể tích khối u qua thời gian đối với nhóm 1 (cánh CD3 TDB HER2 đối chứng (hu4D5/SP34) ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB đối chứng (2C11) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 99F là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/SP34) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 99G là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/2C11) ở mức 0,5mg/kg); nhóm 3 (TDB đối chứng (2C11) ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 4 (T-DM1 ở mức 15mg/kg).

Hình 100A là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (không được điều trị); nhóm 2 (TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 100B là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); nhóm 2 (PBMC(3) + chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 3 (PBMC(3) + TDB đối chứng (2C11) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 101A là biểu đồ biểu thị ái lực liên kết đối với kháng thể CD3-UCHT1 được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào CD3 của người trên các tế bào T của người, các tế bào T CD3 TG, và các tế bào T BALB/c, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 101B là biểu đồ biểu thị ái lực liên kết đối với kháng thể CD3-2C11 được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào CD3 của chuột trên các tế bào T CD3 TG và các tế bào T BALB/c, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS.

Hình 102A là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích CT26-HER2 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào tác động là các tế bào T được phân lập từ máu ngoại vi của người, các tế bào T lá lách chuyển gen huCD3, và các tế bào T lá lách BALB/c.

Hình 102B là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích CT26-HER2 ở dạng hàm số của nồng độ TDB HER2 (hu4D5/2C11), như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào tác động là các tế bào T được phân lập từ máu ngoại vi của người, các tế bào T lá lách chuyển gen huCD3, và các tế bào T lá lách BALB/c.

Hình 103 là biểu đồ biểu thị thể tích khối u tương đối qua thời gian đối với nhóm 1 (chất dẫn ở mức 0,5mg/kg); và nhóm 2 (TDB HER2 (hu4D5/SP34) ở mức 0,5mg/kg).

Hình 104 biểu đồ biểu thị các đường cong liên kết đối với mỗi kháng thể trong số ba TDB LYPD1 được kiểm tra về khả năng liên kết *in vitro* vào các tế bào T biểu hiện CD8+ CD3.

Hình 105 là biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của khả năng tiêu diệt tế bào đích OVCAR3.Luc ở dạng hàm số của nồng độ TDB LYPD1.

Hình 106 là tập hợp gồm các biểu đồ biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD8+CD69+ (trái) và tế bào T CD8+CD25+ (phải) ở dạng hàm số của nồng độ TDB LYPD1, như được đánh giá bằng phép phân tích FACS. Các tế bào đích là các tế bào OVCAR3.Luc; tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích = 3:1.

Hình 107 biểu thị các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ (trên cùng) và miền biến đổi của chuỗi nặng (dưới cùng) của kháng thể kháng RET 41205.v6.

Hình 108A là biểu đồ biểu thị thể tích khối u (mm^3) ở dạng hàm số của thời gian (ngày) đối với nhóm 1 (chất dẫn, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9); nhóm 2 (TDB CD20 (2H7-mu2C11), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9); nhóm 3 (chất kháng PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP; n=9); và nhóm 4 (chất kháng PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP+TDB CD20 (2H7-mu2C11), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9).

Hình 108B là biểu đồ biểu thị thể tích khối u (mm^3) ở dạng hàm số của thời gian (ngày) đối với nhóm 1 (chất dẫn, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9); nhóm 2 (TDB CD20 (2H7-mu2C11), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9); nhóm 3 (chất kháng PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP; n=9); và nhóm 4 (chất kháng PD1 (mu8F11 DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP + TDB CD20 (2H7-mu2C11), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV; n=9).Đường nét liền được bôi đậm trình bày thể tích khối u được vẽ theo điểm đối với nhóm đã được chỉ rõ.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Các định nghĩa

Thuật ngữ "khoảng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ khoảng sai số thông thường dùng cho trị số tương ứng mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng biết được. Việc đề cập đến "khoảng" trị số hoặc thông số trong bản mô tả này bao gồm (và mô tả) các phương án mà hướng đến chính trị số hoặc thông số đó.

"Khung nhận của người" vì các mục đích trong bản mô tả này là khung bao gồm trình tự axit amin của khung miền biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) hoặc khung miền biến đổi của chuỗi nặng (VH) được dẫn xuất từ khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người, như được định nghĩa dưới đây. Khung nhận của người "được dẫn xuất từ" khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người có thể bao gồm

cùng một trình tự axit amin của chúng, hoặc nó có thể chứa các dạng thay đổi trình tự axit amin. Theo một số phương án, số dạng thay đổi axit amin là từ 10 trở xuống, 9 trở xuống, 8 trở xuống, 7 trở xuống, 6 trở xuống, 5 trở xuống, 4 trở xuống, 3 trở xuống, hoặc 2 trở xuống. Theo một số phương án, khung nhận của người VL là đồng nhất về trình tự với trình tự khung globulin miễn dịch của người VL hoặc trình tự khung liên ứng của người.

"Ái lực" dùng để chỉ độ mạnh của tổng số của các tương tác không cộng hóa trị giữa một vị trí liên kết đơn lẻ của phân tử (ví dụ, kháng thể) và đối tác liên kết của nó (ví dụ, kháng nguyên). Trừ khi được chỉ định khác, như được sử dụng trong bản mô tả này, "ái lực liên kết" dùng để chỉ ái lực liên kết nội tại mà phản ánh sự tương tác 1:1 giữa các thành viên của cặp liên kết (ví dụ, kháng thể và kháng nguyên). Ái lực của phân tử X đối với đối tác Y của nó thường có thể được trình bày bằng hằng số phân ly (Kd). Ái lực có thể được đo bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm những loại được mô tả trong bản mô tả này. Các phương án làm ví dụ và minh họa cụ thể dùng để đo ái lực liên kết được mô tả ở dưới đây.

"Kháng thể được làm trưởng thành về ái lực" được dùng để chỉ kháng thể có một hoặc nhiều dạng thay đổi ở một hoặc nhiều vùng siêu biến (HVR), so với kháng thể mẹ mà không sở hữu dạng thay đổi như vậy, dạng thay đổi như vậy đem lại sự cải thiện về ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên.

Các thuật ngữ "kháng thể kháng CD3" và "kháng thể mà liên kết vào CD3" dùng để chỉ kháng thể mà có khả năng liên kết CD3 bằng ái lực đủ sao cho kháng thể này là hữu ích trong vai trò là chất trị liệu và/hoặc chẩn đoán trong việc hướng đích đến CD3. Theo một phương án, mức độ liên kết của kháng thể kháng CD3 với protein không CD3 không liên quan là nhỏ hơn khoảng 10% mức liên kết của kháng thể vào CD3 như được đo, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay-RIA). Theo các phương án nhất định, kháng thể mà liên kết vào CD3 có hằng số phân ly (Kd) là $\leq$ 1μM, $\leq$ 100nM, $\leq$ 10nM, $\leq$ 1 nM, $\leq$ 0,1nM, $\leq$ 0,01nM, hoặc $\leq$ 0,001nM (ví dụ 10^{-8} M trở xuống, ví dụ từ 10^{-8} M đến 10^{-13} M, ví dụ, từ 10^{-9} M đến 10^{-13} M). Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng CD3 liên kết vào epitop của CD3 mà được bảo toàn trong số CD3 từ các loài khác nhau.

Thuật ngữ "kháng thể" trong bản mô tả này được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và bao gồm các cấu trúc kháng thể khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể đơn dòng, các kháng thể đa dòng, các kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, các kháng

thể song đặc hiệu), và các đoạn kháng thể với điều kiện là chúng thể hiện hoạt tính liên kết kháng nguyên mong muốn.

"Đoạn kháng thể" dùng để chỉ phân tử không phải là kháng thể nguyên vẹn mà bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn mà liên kết kháng nguyên mà kháng thể nguyên vẹn này liên kết vào. Các ví dụ về các đoạn kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; các song thể; các kháng thể mạch thẳng; các phân tử chuỗi kháng thể đơn (ví dụ, scFv); và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ các đoạn kháng thể.

Nói là "miền liên kết" có nghĩa là một phần của hợp chất hoặc phân tử mà liên kết một cách đặc hiệu với epitop, kháng nguyên, phối tử, hoặc thụ thể đích. Các miền liên kết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể được nhân tính hóa và kháng thể thể khảm), các đoạn kháng thể hoặc các phần của chúng (ví dụ, các đoạn Fab, Fab'2, các kháng thể scFv, SMIP, các kháng thể miền, các song thể, các tiểu thể, scFv-Fc, các ái lực thể, các nano thể, và miền VH và/hoặc miền VL của các kháng thể), các thụ thể, các phối tử, aptamer, và các phân tử khác có đối tác liên kết đã được nhận diện.

"Chất hóa trị liệu" là hợp chất hóa học hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về các chất hóa trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa như thiotepa và xyclosphosphamit (CYTOXAN®); các alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquone, meturedopa và uredopa; các etylenimin và các metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylomelamin; các axetogenin (đặc biệt là bullatacin và bullatacinone); delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachone; lapachol; các colchicine; axit betulinic; camptothecin (bao gồm cả chất tương tự tổng hợp topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), axetylcamptothecin, scopolectin, và 9-aminocamptothecin); bryostatin; callystatin; CC-1065 (bao gồm cả các chất tương tự tổng hợp adozelesin, carzelesin và bizelesin của nó); podophyllotoxin; axit podophyllinic; teniposide; các cryptophycin (cụ thể là cryptophycin 1 và cryptophycin 8); dolastatin; duocarmycin (bao gồm cả các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; các mù tạt nitơ như chlorambucil, chlornaphazine, chlorophosphamit, estramustine, ifosfamide, mecloretamin, mecloretamin oxit hydroclorua,

melphalan, novembichin, phenesterine, prednimustine, trofosfamide, mù tạt uraxil; các nitrosoure như carmustine, chlorozotocin, fotemustine, lomustine, nimustine, và ranimnustine; các chất kháng sinh như các chất kháng sinh enediyne (ví dụ, calicheamicin, đặc biệt là calicheamicin gama1I và calicheamicin omegaI1 (ví dụ, xem tài liệu: Nicolaou et al., *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)); CDP323, chất ức chế alpha-4 integrin đường miệng; dynemicin, bao gồm cả dynemicin A; esperamicin; cũng như nhóm chất mang màu neocarzinostatin và các nhóm chất mang màu kháng sinh enediyne chromoprotein liên quan), aclacinomysin, actinomycin, authramycin, azaserine, bleomycin, cactinomycin, carabicin, caminomycin, carzinophilin, chromomycin, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleuxin, doxorubicin (bao gồm cả ADRIAMYCIN®, morpholino-doxorubicin, cyanomorpholino-doxorubicin, 2-pyrolino-doxorubicin, thuốc tiêm liposom doxorubicin HCl (DOXIL®), doxorubicin liposom TLC D-99 (MYOCET®), doxorubicin liposom được peg hóa (CAELYX®), và deoxydoxorubicin), epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomycin, các mitomycin như mitomycin C, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, porfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; các chất chống chuyển hóa như metotrexat, gemcitabine (GEMZAR®), tegafur (UFTORAL®), capecitabine (XELODA®), epothilone, và 5-flouraxil (5-FU); combretastatin; các chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexate; các chất tương tự purin như fludarabine, 6-mercaptopurin, thiamiprine, thioguanine; các chất tương tự pyrimidin như ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine; các androgen như calusterone, dromostanolone propionate, epitiostanol, mepitiostane, testolactone; các chất kháng thượng thận như aminoglutethimide, mitotane, trilostane; chất làm đầy axit folic như axit frolinic; aceglatone; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrine; bestrabucil; bisantrene; edatraxate; defofamine; demecolcine; diaziquone; elformithine; elliptinium axetat; epothilone; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidainine; các maytansinoit như maytansine và ansamitocin; mitoguazone; mitoxantrone; mopidanmol; nitraerine; pentostatin; phenamet; pirarubicin; losoxantrone; 2-etylhydrazide; procarbazine; phức chất polysacarit PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxane; rhizoxin; sizofuran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquone; 2,2',2'-triclotrietylamin; các trichothecene (đặc biệt là độc tố T-2, verracurin A, roridin A và anguidine); urethan; vindesine (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazine;

mannomustine; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinoside ("Ara-C"); thiotepa; taxoit, ví dụ, paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), dạng chế phẩm hạt nano được thao tác kỹ thuật bằng albumin của paclitaxel (ABRAXANE™), và docetaxel (TAXOTERE®, Rhome-Poulene Rorer, Antony, Pháp); chloranbucil; 6-thioguanine; mercaptopurin; metotrexat; các chất platin như cisplatin, oxaliplatin (ví dụ, ELOXATIN®), và carboplatin; vinca, chất này ngăn ngừa hiện tượng polyme hóa tubulin khỏi tạo thành các vi cấu trúc hình ống, bao gồm vinblastine (VELBAN®), vincristine (ONCOVIN®), vindesine (ELDISINE®, FILDESIN®), và vinorelbine (NAVELBINE®); etoposide (VP-16); ifosfamide; mitoxantrone; leucovorin; novantrone; edatrexate; daunomycin; aminopterin; ibandronate; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornitin (DMFO); các retinoit như axit retinoic, bao gồm bexarotene (TARGRETIN®); các bisphosphonat như clodronate (ví dụ, BONEFOS® hoặc OSTAC®), etidronate (DIDROCAL®), NE-58095, axit zoledronic/zoledronate (ZOMETA®), alendronate (FOSAMAX®), pamidronate (AREDIA®), tiludronate (SKELID®), hoặc risedronate (ACTONEL®); troxacitabine (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleozit xytosin); các oligonucleotit đối nghĩa, cụ thể là những loại mà ức chế quá trình biểu hiện các gen ở các đường truyền tín hiệu liên quan đến hiện tượng tăng sinh tế bào lệch lạc, như, ví dụ, PKC-alpha, Raf, H-Ras, và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor-EGF-R) (ví dụ, erlotinib (Tarceva™)); và VEGF-A mà làm giảm hiện tượng tăng sinh tế bào; các vacxin như vacxin THERATOPE® và các vacxin liệu pháp gen, ví dụ, vacxin ALLOVECTIN®, vacxin LEUVECTIN®, và vacxin VAXID®; chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, LURTOTECAN®); rmRH (ví dụ, ABARELIX®); BAY439006 (sorafenib; Bayer); SU-11248 (sunitinib, SUTENT®, Pfizer); perifosine, chất ức chế COX-2 (ví dụ celecoxib hoặc etoricoxib), chất ức chế proteosom (ví dụ PS341); bortezomib (VELCADE®); CCI-779; tipifarnib (R11577); orafenib, ABT510; chất ức chế Bcl-2 như oblimersen natri (GENASENSE®); pixantrone; các chất ức chế EGFR; các chất ức chế tyrosin kinaza; các chất ức chế serin-threonin kinaza như rapamycin (sirolimus, RAPAMUNE®); các chất ức chế farnesyltransferaza như lonafarnib (SCH 6636, SARASAR™); và các muối dược dụng, các axit hoặc các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên đây; cũng như các dạng kết hợp của từ hai chất trở lên trong số các chất trên đây như CHOP, chữ viết tắt dùng cho liệu pháp kết hợp của xyclophosphamit, doxorubicin, vincristine, và prednisolon; và FOLFOX, chữ viết tắt dùng cho chế độ điều trị bằng oxaliplatin (ELOXATIN™) được kết hợp với 5-FU và

leucovorin, và các muối dược dụng, các axit hoặc các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên đây; cũng như các dạng kết hợp của hai chất trên đây trở lên.

Các chất hóa trị liệu như được định nghĩa trong bản mô tả này bao gồm "các chất kháng hocmon" hoặc "tác nhân trị liệu nội tiết" mà hoạt động để điều hòa, làm giảm, phong bế, hoặc ức chế các tác dụng của hocmon mà có thể thúc đẩy sự tăng trưởng của bệnh ung thư. Chúng có thể chính là các hocmon, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất kháng estrogen và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (selective estrogen receptor modulator-SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm cả NOLVADEX® tamoxifen), raloxifene, droloxifene, 4-hydroxytamoxifen, trioxifene, keoxifene, LY117018, onapristone, và FARESTON.cndot.toremifene; các chất ức chế aromataza mà ức chế enzym aromataza, chất này điều hòa estrogen sản xuất ở tuyến thượng thận, như, ví dụ, 4(5)-imidazol, aminoglutethimide, MEGASE® megestrol axetat, AROMASIN® exemestane, formestanie, fadrozole, RIVISOR® vorozole, FEMARA® letrozole, và ARIMIDEX® anastrozole; và các chất kháng androgen như flutamide, nilutamide, bicalutamide, leuprolide, và goserelin; cũng như troxacitabine (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleozit xytosin); các oligonucleotit đối nghĩa, cụ thể là những loại mà ức chế quá trình biểu hiện các gen ở các đường truyền tín hiệu liên quan đến hiện tượng tăng sinh tế bào lệch lạc, như, ví dụ, PKC-alpha, Raf và H-Ras; các ribozym như chất ức chế quá trình biểu hiện VEGF (ví dụ, ANGIOZYME® ribozym) và chất ức chế quá trình biểu hiện HER2; các vacxin như các vacxin liệu pháp gen, ví dụ, vacxin ALLOVECTIN®, vacxin LEUVECTIN®, và vacxin VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; chất ức chế topoisomeraza 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; Vinorelbine và Esperamicin (xem Bằng sáng chế Mỹ số 4,675,187), và các muối dược dụng, các axit hoặc các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên đây; cũng như các dạng kết hợp của từ hai chất trên đây trở lên.

Thuật ngữ kháng thể "thể khảm" dùng để chỉ kháng thể mà trong đó một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ một nguồn hoặc loài cụ thể, trong khi phần còn lại của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ một nguồn hoặc loài khác.

Thuật ngữ "cụm biệt hóa 3" hoặc "CD3," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ CD3 nguyên thể bất kỳ từ nguồn động vật có xương sống bất kỳ, bao gồm động vật có vú như động vật linh trưởng (ví dụ, con người) và động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống), trừ khi được chỉ định khác, bao gồm, ví dụ, chuỗi CD3ε, CD3γ, CD3α và CD3β.

Thuật ngữ này bao gồm CD3 chưa được xử lý có "độ dài đầy đủ" (ví dụ, CD3ε hoặc CD3γ không được xử lý hoặc không được cải biến), cũng như dạng bất kỳ của CD3 là kết quả của quá trình xử lý ở tế bào. Thuật ngữ này cũng bao gồm các biến thể có trong tự nhiên của CD3, bao gồm, ví dụ, các biến thể tách vùng nội hoặc các biến thể alen. CD3 bao gồm, ví dụ, protein CD3ε của người (NCBI RefSeq No. NP_000724), protein này có độ dài 207 axit amin, và protein CD3γ của người (NCBI RefSeq No.NP_000064), protein này có độ dài 182 axit amin.

"Nhóm" của kháng thể được dùng để chỉ loại của miền ổn định hoặc vùng ổn định do chuỗi nặng của nó sở hữu. Có năm nhóm chính của các kháng thể: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, và một vài kháng thể trong số các kháng thể này còn có thể được chia thêm thành các phân nhóm (các isotyp), ví dụ, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, và IgA_2. Các miền ổn định của chuỗi nặng mà tương ứng với các nhóm khác nhau của các globulin miễn dịch được gọi tương ứng là α, δ, ε, γ và μ.

Cần phải hiểu rằng các khía cạnh và các phương án của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này bao gồm "bao gồm," "gồm," và "về cơ bản gồm" các khía cạnh và các phương án.

Thuật ngữ "chất gây độc tế bào" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một chất mà ức chế hoặc phòng ngừa chức năng tế bào và/hoặc gây ra hiện tượng chết tế bào hoặc phá hủy tế bào. Các chất gây độc tế bào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng vị phóng xạ (ví dụ, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} và các chất đồng vị phóng xạ của Lu); các loại thuốc hoặc các chất hóa trị liệu (ví dụ, metotrexat, adriamicin, vinca alkaloit (vincristine, vinblastine, etoposide), doxorubicin, melphalan, mitomycin C, chlorambucil, daunorubicin hoặc các chất xen vào giữa khác); các chất ức chế quá trình tăng trưởng; các enzym và các đoạn của chúng như các enzym thủy phân axit nucleic; các chất kháng sinh; các độc tố như các độc tố phân tử nhỏ hoặc các độc tố có hoạt tính theo kiểu enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật, bao gồm các đoạn và/hoặc các biến thể của chúng; và các chất chống khối u hoặc chống ung thư khác nhau được bộc lộ dưới đây.

"Rối loạn" là tình trạng bất kỳ mà sẽ được lợi từ việc điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn hoặc bệnh cấp tính và mãn tính bao gồm các tình trạng bệnh lý mà làm cho động vật có vú mắc rối loạn đang được xem xét.

Các thuật ngữ "rối loạn tăng sinh tế bào" và "rối loạn tăng sinh" dùng để chỉ các rối loạn mà gắn liền với một số mức độ tăng sinh tế bào bất thường. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh tế bào này là bệnh ung thư. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh tế bào này là khối u.

Các thuật ngữ "bệnh ung thư" và "có bệnh ung thư" dùng để chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú mà thường đặc trưng bởi sự tăng trưởng tế bào không được điều hòa. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxinom, u bạch huyết, u nguyên bào, sacôm, và bệnh bạch cầu hoặc các bệnh lý ác tính bạch huyết. Các ví dụ cụ thể thêm về các loại bệnh ung thư như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào sừng (ví dụ, ung thư tế bào sừng biểu mô), bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, canxinom tuyến của phổi và canxinom tế bào sừng của phổi, bệnh ung thư ở màng bụng, ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày hay ung thư dạ dày bao gồm bệnh ung thư dạ dày-ruột và bệnh ung thư mô đệm dạ dày-ruột, bệnh ung thư tuyến tụy, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư ở đường tiết niệu, u gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, canxinom màng trong tử cung hoặc canxinom tử cung, canxinom tuyến nước bọt, bệnh ung thư thận hay ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tuyến giáp, canxinom gan, canxinom hậu môn, canxinom dương vật, u hắc sắc tố, u hắc sắc tố lan trên bề mặt, u hắc sắc tố dạng mụn ruồi ác tính, u hắc sắc tố dạng nốt ruồi ở ngọn chi, u hắc sắc tố dạng nốt, bệnh đa u tủy và u bạch huyết tế bào B (bao gồm cả u bạch huyết không Hodgkin (NHL) thể nang/ cấp thấp; NHL bạch huyết bào nhỏ (small lymphocytic-SL); NHL thể nang/cấp vừa; NHL lan tỏa cấp vừa; NHL nguyên bào miễn dịch cấp cao; NHL nguyên bào bạch huyết bào cấp cao; NHL tế bào không được phân cắt nhỏ cấp cao; bệnh NHL lớn; u bạch huyết tế bào áo nang; u bạch huyết liên quan đến AIDS; và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom); bệnh bạch cầu bạch huyết bào mãn tính (chronic lymphocytic leukemia-CLL); bệnh bạch cầu nguyên bào bạch huyết bào cấp tính (acute lymphoblastic leukemia-ALL); bệnh bạch cầu tế bào tua; bệnh bạch cầu nguyên tủy bào mãn tính; và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD), cũng như hiện tượng tăng sinh mạch bất thường liên quan đến hội chứng u thần kinh-da ngoại bì, bệnh phù (như bệnh gắn liền với các khối u não), hội chứng Meigs, bệnh ung thư não, cũng như bệnh ung thư

đầu và cổ, và các di căn đi kèm. Theo các phương án nhất định, các loại bệnh ung thư mà thích hợp cho việc điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào xốp, u bạch huyết không Hodgkins (NHL), ung thư tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, sacôm mô mềm, sacôm Kaposi, canxinom thần kinh-nội tiết, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư buồng trứng, u trung biểu mô, và bệnh đa u tủy. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn lựa từ: bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u nguyên bào xốp, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, canxinom vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng (colorectal cancer-CRC), và ung thư biểu mô tế bào gan. Nhưng, theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn lựa từ: bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, u nguyên bào xốp và canxinom vú, bao gồm cả các dạng di căn của các loại bệnh ung thư đó. Theo các phương án khác, bệnh ung thư được chọn lựa từ nhóm gồm các loại tế bào ung thư B trưởng thành loại trừ u bạch huyết Hodgkin nhưng bao gồm DLBCL giống tế bào B trung tâm mầm (GCB), DLBCL giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính (CLL), u bạch huyết vùng rìa (MZL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào nhỏ (SLL), u bạch huyết bạch huyết bào-tương bào (LL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM), u bạch huyết hệ thần kinh trung ương (CNSL), u bạch huyết Burkitt (BL), bệnh bạch cầu tiền bạch huyết bào tế bào B, u bạch huyết vùng rìa của lá lách, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu/u bạch huyết lá lách, không thể phân loại, u bạch huyết tế bào B nhỏ tủy đỏ lá lách lan tỏa, biến thể bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, các bệnh chuỗi nặng, bệnh chuỗi nặng α, bệnh chuỗi nặng γ, bệnh chuỗi nặng μ, u tủy tương bào, u tương bào đơn lẻ của xương, u tương bào ngoài xương, u bạch huyết vùng rìa ngoài hạch bạch huyết của mô bạch huyết gắn liền với niêm mạc (u bạch huyết MALT), u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết, u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết trẻ em, u bạch huyết thể nang ở trẻ em, u bạch huyết trung tâm nang da nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T, DLBCL nguyên phát của CNS, DLBCL da nguyên phát, loại ở chân, DLBCL dương tính đối với EBV ở người cao tuổi, DLBCL liên quan đến chứng viêm mãn tính, u hạt dạng u bạch huyết, u bạch huyết tế bào B lớn trung thất (tuyến ức) nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn nội mạch, u bạch huyết tế bào B lớn dương tính đối với ALK, u bạch huyết nguyên bào

bạch cầu, u bạch huyết tế bào B lớn phát sinh ở bệnh Castleman đa trung tâm gắn liền với HHV8, u bạch huyết tràn dịch nguyên phát: u bạch huyết tế bào B, không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Burkitt, và u bạch huyết tế bào B, không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Hodgkin cổ điển.

"Khối u", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tất cả sự tăng trưởng tế bào tân sinh và hiện tượng tăng sinh, dù ác tính hay lành tính, và tất cả các mô và tế bào tiền ung thư và ung thư. Các thuật ngữ "bệnh ung thư", "có bệnh ung thư", "rối loạn tăng sinh tế bào", "rối loạn tăng sinh" và "khối u" thì không có tính loại trừ lẫn nhau như được đề cập đến trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “kháng nguyên khối u”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể được hiểu là những kháng nguyên mà được thể hiện trên các tế bào khối u. Các kháng nguyên này có thể được thể hiện trên bề mặt tế bào có phần ngoại bào, phần này thường được kết hợp với phần bào chất và xuyên màng của phân tử. Đôi khi, các kháng nguyên này có thể được thể hiện chỉ bởi các tế bào khối u và không bao giờ bởi các tế bào bình thường. Các kháng nguyên khối u có thể được biểu hiện cách riêng trên các tế bào khối u hoặc có thể trình bày đột biến đặc hiệu với khối u so với các tế bào bình thường. Trong trường hợp này, chúng được gọi là các kháng nguyên đặc hiệu đối với khối u. Thông thường hơn là các kháng nguyên khối u mà được thể hiện bởi các tế bào khối u và các tế bào bình thường, và chúng được gọi là các kháng nguyên gắn liền với khối u. Các kháng nguyên gắn liền với khối u này có thể được biểu hiện quá mức so với các tế bào bình thường hoặc là có thể tiếp cận được đối với khả năng liên kết kháng thể ở các tế bào khối u do cấu trúc kém thon gọn hơn của mô khối u so với mô bình thường. Theo một khía cạnh, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ những loại được nêu ra trong bảng 1 dưới đây.

“Các chức năng tác động” dùng để chỉ các hoạt tính sinh học có thể quy cho vùng Fc của kháng thể, hoạt tính này thay đổi với isotyp kháng thể. Các ví dụ về các chức năng tác động kháng thể bao gồm: khả năng liên kết C1q và độc tính tế bào phụ thuộc vào bổ thể (complement dependent cytotoxicity-CDC); khả năng liên kết thụ thể Fc; độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (ADCC); hiện tượng thực bào; sự điều hòa giảm của các thụ thể bề mặt tế bào (ví dụ thụ thể tế bào B); và khả năng hoạt hóa tế bào B.

"Lượng hữu hiệu" của hợp chất, ví dụ, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế hoặc chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) của nó, là ít nhất lượng tối thiểu cần thiết để đạt được kết quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh mong muốn, như mức cải thiện hoặc phòng ngừa có thể đo được của một rối loạn cụ thể (ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào, ví dụ, bệnh ung thư). Lượng hữu hiệu trong bản mô tả này có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, độ tuổi, giới tính, và trọng lượng của bệnh nhân, và khả năng của kháng thể trong việc tạo ra đáp ứng mong muốn ở đối tượng. Lượng hữu hiệu cũng là lượng mà trong đó tác dụng độc hại hoặc tác dụng có hại bất kỳ của việc điều trị bị lấn át bởi những tác dụng có lợi về mặt trị liệu. Đối với việc sử dụng phòng bệnh, các kết quả mong muốn hoặc có lợi bao gồm các kết quả như loại bỏ hoặc làm giảm nguy cơ, giảm nhẹ mức độ trầm trọng, hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh, bao gồm triệu chứng hóa sinh, triệu chứng mô học và/hoặc triệu chứng hành vi của bệnh, các biến chứng của nó và các kiểu hình bệnh lý trung gian thể hiện trong suốt quá trình phát triển của bệnh. Đối với việc sử dụng chữa bệnh, các kết quả mong muốn hoặc có lợi bao gồm các kết quả lâm sàng như làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng là kết quả của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống của những người mắc bệnh, làm giảm liều lượng của các phương thuốc khác cần thiết để điều trị bệnh, nâng cao tác dụng của phương thuốc khác như thông qua việc hướng đích đến, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, và/hoặc kéo dài thời gian sống sót. Trong trường hợp bệnh ung thư hoặc khối u, lượng hữu hiệu của thuốc có thể có tác dụng trong việc làm giảm số tế bào bệnh ung thư; giảm bớt kích cỡ khối u; ức chế (tức là, làm chậm đến một mức độ nào đó hoặc thích hợp là làm ngừng) hiện tượng thâm nhiễm tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; ức chế (tức là, làm chậm đến một mức độ nào đó và thích hợp là làm chậm) hiện tượng di căn khối u; ức chế đến một mức độ nào đó sự tăng trưởng khối u; và/hoặc giảm bớt đến một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng trong số các triệu chứng gắn liền với rối loạn. Lượng hữu hiệu có thể được cho dùng trong một hoặc nhiều lần dùng thuốc. Vì các mục đích của sáng chế này, lượng hữu hiệu của thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm là lượng đủ để thực hiện việc điều trị chữa bệnh hoặc phòng bệnh một cách trực tiếp hoặc một cách gián tiếp. Như được hiểu trong bối cảnh lâm sàng, có thể đạt được hoặc có thể không đạt được lượng hữu hiệu của một thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm chung với thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm khác. Do vậy, "lượng hữu hiệu" có thể được xem xét trong bối cảnh của việc cho dùng một hoặc nhiều chất trị liệu, và một chất đơn lẻ có thể được xem là được cho dùng với lượng

hữu hiệu nếu, chung với một hoặc nhiều chất khác, thì đạt được hoặc có thể đạt được kết quả mong muốn.

Thuật ngữ "vùng Fc" trong bản mô tả này được sử dụng để định nghĩa vùng đầu tận cùng C của chuỗi nặng globulin miễn dịch mà chứa ít nhất một phần của vùng ổn định. Thuật ngữ này bao gồm các vùng Fc của trình tự nguyên thể và các vùng Fc của biến thể. Theo một phương án, vùng Fc của chuỗi nặng IgG của người kéo dài từ Cys226, hoặc từ Pro230, đến đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nặng. Tuy nhiên, lysin đầu tận cùng C (Lys447) của vùng Fc có thể có mặt hoặc có thể không có mặt. Trừ khi có quy định cụ thể khác trong bản mô tả này, phương pháp đánh số gốc axit amin ở vùng Fc hoặc vùng ổn định là theo hệ thống đánh số Châu Âu, còn được gọi là chỉ số EU, như được mô tả trong tài liệu: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

"Khung" hoặc "FR" dùng để chỉ các gốc miền biến đổi không phải là các gốc vùng siêu biến (HVR). Nhìn chung, FR của miền biến đổi bao gồm bốn miền FR: FR1, FR2, FR3 và FR4. Do vậy, trình tự HVR và trình tự FR thường xuất hiện trong trình tự dưới đây ở VH (hoặc VL): FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

Các thuật ngữ "kháng thể có độ dài đầy đủ", "kháng thể nguyên vẹn," và "kháng thể nguyên" được sử dụng trong bản mô tả này thay thế cho nhau để chỉ một kháng thể có cấu trúc về cơ bản tương tự với cấu trúc kháng thể nguyên thể hoặc có các chuỗi nặng mà chứa vùng Fc như được định nghĩa trong bản mô tả này.

"Chất ức chế quá trình tăng trưởng" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc chế phẩm mà ức chế sự tăng trưởng của tế bào *in vitro* hoặc *in vivo*. Theo một phương án, chất ức chế quá trình tăng trưởng là kháng thể ức chế sự tăng trưởng mà phòng ngừa hoặc làm giảm hiện tượng tăng sinh của tế bào biểu hiện kháng nguyên mà kháng thể này liên kết vào. Theo một phương án khác, chất ức chế quá trình tăng trưởng có thể là chất mà làm giảm một cách đáng kể tỷ lệ phần trăm của các tế bào ở pha S. Các ví dụ về các chất ức chế quá trình tăng trưởng bao gồm các chất mà phong bế quá trình tiến triển chu kỳ tế bào (ở nơi không phải là pha S), như các chất mà kích thích quá trình kìm hãm G1 và quá trình kìm hãm pha M. Các chất phong bế pha M cổ điển bao gồm vinca (vincristine và vinblastine), taxane, và các chất ức chế topoisomeraza II như doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, etoposide, và bleomycin. Các chất mà kìm hãm G1 cũng tràn ra

vào quá trình kìm hãm pha S, ví dụ, các chất alkyl hóa ADN như tamoxifen, prednison, dacarbazine, mecloretamin, cisplatin, metotrexat, 5-flouraxil và ara-C. Có thể tìm thấy thông tin thêm trong tài liệu: Mendelsohn and Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, có nhan đề "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" do Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), ví dụ, trang 13. Các taxane (paclitaxel và docetaxel) là các thuốc chống ung thư, cả hai đều được dẫn xuất từ cây thủy tùng. Docetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer), được dẫn xuất từ cây thủy tùng Châu Âu, là chất tương tự bán tổng hợp của paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb). Paclitaxel và docetaxel thúc đẩy quá trình lắp ráp của các vi cấu trúc hình ống từ các dime tubulin và làm ổn định các vi cấu trúc hình ống bằng cách ngăn ngừa quá trình khử polyme, quá trình này đem lại sự ức chế hiện tượng nguyên phân ở các tế bào.

Thuật ngữ bệnh ung thư "dương tính đối với HER2" bao gồm các tế bào bệnh ung thư mà có mức HER2 cao hơn bình thường. Các ví dụ về bệnh ung thư dương tính đối với HER2 bao gồm bệnh ung thư vú dương tính đối với HER2 và bệnh ung thư dạ dày dương tính đối với HER2. Tùy ý, bệnh ung thư dương tính đối với HER2 có điểm số hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry-IHC) là 2+ hoặc 3+ và/hoặc tỷ lệ khuếch đại lai in situ (in situ hybridization-ISH) ≥2,0.

Các thuật ngữ "tế bào chủ", "dòng tế bào chủ", và "môi trường nuôi cấy tế bào chủ" được sử dụng thay thế cho nhau và để chỉ các tế bào mà axit nucleic ngoại sinh đã được đưa vào đó, bao gồm cả thế hệ con của các tế bào như vậy. Các tế bào chủ bao gồm "các thể biến nạp" và "các tế bào đã được biến nạp", mà bao gồm tế bào đã được biến nạp sơ cấp và thế hệ con đươc dẫn xuất từ đó bất kể số lần chuyển. Thế hệ con có thể không đồng nhất hoàn toàn về hàm lượng axit nucleic với tế bào mẹ, nhưng có thể chứa các đột biến. Thế hệ con đột biến mà có cùng một chức năng hoặc hoạt tính sinh học như được sàng lọc hoặc được chọn lựa đối với tế bào đã được biến nạp ban đầu cũng bao gồm trong bản mô tả này.

"Kháng thể của người là kháng thể sở hữu trình tự axit amin mà tương ứng với trình tự axit amin của kháng thể được tạo ra bởi con người hoặc tế bào của người hoặc được dẫn xuất từ nguồn không phải của người mà sử dụng kho kháng thể của người hoặc các trình tự mã hóa kháng thể của người khác. Định nghĩa này về kháng thể của người loại trừ một cách cụ thể kháng thể được nhân tính hóa bao gồm các gốc liên kết kháng nguyên không

phải của người. Có thể tạo ra kháng thể của người bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm thư viện thể hiện thể thực khuẩn. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Cũng sẵn có cho việc điều chế các kháng thể đơn dòng của người là các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Xem thêm van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin.Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). Các kháng thể của người có thể được điều chế bằng cách cho con vật chuyển gen mà đã được cải biến dùng kháng nguyên để tạo ra các kháng thể như vậy đáp ứng lại thử thách kháng nguyên, nhưng ổ gen nội sinh của nó đã được làm bất hoạt, *ví dụ*, chuột chuyển gen được gây miễn dịch (ví dụ, xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 6,075,181 và 6,150,584 liên quan đến công nghệ XENOMOUSE™). Xem thêm, ví dụ, Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) liên quan đến các kháng thể của người được tạo ra thông qua công nghệ tế bào lai tế bào B của người.

"Khung liên ứng của người" là khung mà trình bày các gốc axit amin thường có nhất trong việc lựa chọn các trình tự khung VL hoặc VH của globulin miễn dịch của người. Nhìn chung, việc lựa chọn các trình tự VL hoặc VH của globulin miễn dịch của người là từ phân nhóm của các trình tự miền biến đổi. Nhìn chung, phân nhóm của các trình tự là phân nhóm như trong tài liệu: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. Theo một phương án, đối với VL, phân nhóm này là phân nhóm kapa I như trong tài liệu: Kabat et al., *trên đây. The*o một phương án, đối với VH, phân nhóm là phân nhóm III như trong tài liệu: Kabat et al., *trên đây*.

Kháng thể "được nhân tính hóa" dùng để chỉ kháng thể thể khảm bao gồm các gốc axit amin từ HVR không phải của người và các gốc axit amin từ các FR của người. Theo các phương án nhất định, kháng thể được nhân tính hóa về cơ bản sẽ bao gồm tất cả trong số ít nhất là một, và thông thường hai, miền biến đổi, mà trong đó tất cả hoặc về cơ bản tất cả các HVR (ví dụ, các CDR) tương ứng với những loại của kháng thể không phải của người, và tất cả hoặc về cơ bản tất cả các FR tương ứng với những loại của kháng thể của người. Kháng thể được nhân tính hóa tùy ý có thể bao gồm ít nhất một phần của vùng ổn định của kháng thể được dẫn xuất từ kháng thể của người. "Dạng được nhân tính hóa" của

kháng thể, ví dụ, kháng thể không phải của người, dùng để chỉ kháng thể mà đã trải qua quá trình làm giống như của người.

Thuật ngữ "vùng siêu biến" hay "HVR" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ mỗi vùng trong số các vùng của miền biến đổi của kháng thể mà siêu biến ở "các vùng quyết định tính bổ trợ" của trình tự hay "CDR") và/hoặc tạo các vòng được xác định về mặt cấu trúc ("các vòng siêu biến") và/hoặc chứa các gốc tiếp xúc kháng nguyên ("các dạng tiếp xúc kháng nguyên"). Nhìn chung, các kháng thể bao gồm sáu HVR: ba ở VH (H1, H2, H3), và ba ở VL (L1, L2, L3). Các HVR làm ví dụ trong bản mô tả này bao gồm:

(a) các vòng siêu biến có ở các gốc axit amin 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), và 96-101 (H3) (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));

(b) các CDR có ở các gốc axit amin 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), và 95-102 (H3) (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

(c) các dạng tiếp xúc kháng nguyên có ở các gốc axit amin 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), và 93-101 (H3) (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); và

(d) các dạng kết hợp của (a), (b), và/hoặc (c), bao gồm các gốc HVR axit amin 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), và 94-102 (H3).

Trừ khi được chỉ định khác, các gốc HVR và các gốc khác ở miền biến đổi (ví dụ, các gốc FR) được đánh số trong bản mô tả này theo Kabat et al., *trên đây*.

"Thể tiếp hợp miễn dịch" là kháng thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều (các) phân tử khác nguồn gốc, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất gây độc tế bào.

"Đối tượng" hoặc "cá thể" là động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các động vật đã được thuần hóa (ví dụ, bò, cừu, mèo, chó và ngựa), động vật linh trưởng (ví dụ, con người và động vật linh trưởng không phải người như khỉ), thỏ,

và động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống). Theo các phương án nhất định, đối tượng hoặc cá thể là con người.

Kháng thể "được phân lập" là kháng thể mà đã được tách ra khỏi hợp phần của môi trường tự nhiên của nó. Theo một số phương án, kháng thể được tinh chế đến độ tinh khiết lớn hơn 95% hoặc 99% như được xác định bởi, ví dụ, phương pháp điện di (ví dụ, SDS-PAGE, điện di hội tụ đẳng điện (isoelectric focusing-IEF), điện di mao quản) hoặc phương pháp sắc ký (ví dụ, HPLC pha đảo hoặc trao đổi ion). Để tìm hiểu về các phương pháp đánh giá độ tinh khiết của kháng thể, ví dụ, xem tài liệu: Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).

Axit nucleic "được phân lập" dùng để chỉ phân tử axit nucleic mà đã được tách ra khỏi hợp phần của môi trường tự nhiên của nó. Axit nucleic đã được phân lập bao gồm phân tử axit nucleic được chứa trong các tế bào mà thường chứa phân tử axit nucleic, nhưng phân tử axit nucleic có mặt ngoài nhiễm sắc thể hoặc ở vị trí nhiễm sắc thể mà khác với vị trí nhiễm sắc thể tự nhiên của nó.

"Axit nucleic đã được phân lập mã hóa kháng thể kháng CD3" dùng để chỉ một hoặc nhiều phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể (hoặc các đoạn của chúng), bao gồm cả (các) phân tử axit nucleic như vậy ở một vectơ đơn lẻ hoặc các vectơ tách biệt, và (các) phân tử axit nucleic như vậy có mặt ở một hoặc nhiều vị trí ở tế bào chủ.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ kháng thể thu được từ quần thể của các kháng thể về cơ bản thuần nhất, tức là, các kháng thể riêng biệt bao gồm quần thể này là đồng nhất và/hoặc liên kết cùng một epitop, ngoại trừ các kháng thể biến thể có thể có, ví dụ, chứa các đột biến có trong tự nhiên hoặc phát sinh trong suốt quá trình tạo chế phẩm kháng thể đơn dòng, các biến thể như vậy thường có mặt với lượng nhỏ. Trái ngược với các chế phẩm kháng thể đa dòng, chế phẩm này thường bao gồm các kháng thể khác nhau được dẫn dắt hướng đến các quyết định tố (các epitop) khác nhau, mỗi kháng thể đơn dòng của chế phẩm kháng thể đơn dòng được dẫn dắt hướng đến một quyết định tố đơn lẻ trên kháng nguyên. Do vậy, từ bổ nghĩa "đơn dòng" biểu lộ đặc điểm của kháng thể là thu được từ quần thể kháng thể về cơ bản thuần nhất, và không được hiểu là cần đến việc sản xuất kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, các kháng thể đơn dòng sẽ được sử dụng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng

một loạt kỹ thuật, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp tế bào lai, phương pháp ADN tái tổ hợp, phương pháp thể hiện thể thực khuẩn, và phương pháp sử dụng các động vật chuyển gen chứa tất cả hoặc một phần của ổ gen globulin miễn dịch của người, các phương pháp như vậy và các phương pháp làm ví dụ khác dùng để tạo các kháng thể đơn dòng được mô tả trong bản mô tả này.

"Kháng thể trần" dùng để chỉ kháng thể mà không được tiếp hợp với một gốc khác nguồn gốc (ví dụ, gốc gây độc tế bào) hoặc chất đánh dấu phóng xạ. Kháng thể trần có thể có mặt trong dạng dược phẩm.

"Các kháng thể nguyên thể" dùng để chỉ các phân tử globulin miễn dịch có trong tự nhiên có các cấu trúc khác nhau. Ví dụ, các kháng thể IgG nguyên thể là các glycoprotein dạng heterotetrame khoảng 150.000 dalton, bao gồm hai chuỗi nhẹ đồng nhất và hai chuỗi nặng đồng nhất mà được liên kết bằng disulfua. Từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, mỗi chuỗi nặng có vùng biến đổi (VH), còn được gọi là miền chuỗi nặng biến đổi hay miền biến đổi của chuỗi nặng, sau đó là ba miền ổn định (CH1, CH2 và CH3). Tương tự, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, mỗi chuỗi nhẹ có vùng biến đổi (VL), còn được gọi là miền chuỗi nhẹ biến đổi hay miền biến đổi của chuỗi nhẹ, sau đó là miền chuỗi nhẹ ổn định (CL). Chuỗi nhẹ của kháng thể có thể được gán vào một trong hai loại, được gọi là kapa (κ) và lamda (λ), dựa trên trình tự axit amin của miền ổn định của nó.

Thuật ngữ "tờ hướng dẫn sử dụng" được sử dụng để chỉ các hướng dẫn thường nằm trong các gói sản phẩm trị liệu thương mại, mà chứa thông tin về các chỉ định, công dụng, liều lượng, phương thức dùng, liệu pháp kết hợp, các chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến cách sử dụng của các sản phẩm trị liệu như vậy.

Thuật ngữ "chất đối kháng liên kết trục PD-1"dùng để chỉ phân tử mà ức chế sự tương tác của đối tác liên kết trục PD-1 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, để loại bỏ tình trạng loạn chức năng tế bào T là kết quả của quá trình truyền tín hiệu trên trục truyền tín hiệu PD-1 – với kết quả là phục hồi hoặc nâng cao chức năng của tế bào T (ví dụ, hiện tượng tăng sinh, sản xuất xytokin, tiêu diệt tế bào đích). Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất đối kháng liên kết trục PD-1 bao gồm chất đối kháng liên kết PD-1, chất đối kháng liên kết PD-L1 và chất đối kháng liên kết PD-L2.

Thuật ngữ "chất đối kháng liên kết PD-1" dùng để chỉ phân tử mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của

PD-1 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, như PD-L1, PD-L2. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-1 là phân tử mà ức chế khả năng liên kết của PD-1 vào một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó. Theo một khía cạnh cụ thể, chất đối kháng liên kết PD-1 ức chế khả năng liên kết của PD-1 vào PD-L1 và/hoặc PD-L2. Ví dụ, các chất đối kháng liên kết PD-1 bao gồm các kháng thể kháng PD-1, các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, chất kết dính miễn dịch, protein dung hợp, oligopeptit và các phân tử khác mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của PD-1 với PD-L1 và/hoặc PD-L2. Theo một phương án, chất đối kháng liên kết PD-1 làm giảm tín hiệu đồng kích thích âm tính qua trung gian hoặc thông qua quá trình truyền tín hiệu do các protein bề mặt tế bào được biểu hiện trên bạch huyết bào T làm trung gian thông qua PD-1 để làm cho tế bào T loạn chức năng trở nên ít loạn chức năng hơn (ví dụ, nâng cao các đáp ứng tác động đối với quá trình nhận biết kháng nguyên). Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-1 là kháng thể kháng PD-1. Theo một khía cạnh cụ thể, chất đối kháng liên kết PD-1 là MDX-1106 (nivolumab) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác, chất đối kháng liên kết PD-1 là MK-3475 (lambrolizumab) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác, chất đối kháng liên kết PD-1 là CT-011 (pidilizumab) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác, chất đối kháng liên kết PD-1 là AMP-224 được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "chất đối kháng liên kết PD-L1" dùng để chỉ phân tử mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của PD-L1 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, như PD-1, B7-1. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L1 là phân tử mà ức chế khả năng liên kết của PD-L1 vào các đối tác liên kết của nó. Theo một khía cạnh cụ thể, chất đối kháng liên kết PD-L1 ức chế khả năng liên kết của PD-L1 vào PD-1 và/hoặc B7-1. Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L1 bao gồm các kháng thể kháng PD-L1, các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, chất kết dính miễn dịch, protein dung hợp, oligopeptit và các phân tử khác mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của PD-L1 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, như PD-1, B7-1. Theo một phương án, chất đối kháng liên kết PD-L1 làm giảm tín hiệu đồng kích thích âm tính qua trung gian hoặc thông qua quá trình truyền tín hiệu do các protein bề mặt tế bào được biểu hiện trên bạch huyết bào T làm trung gian thông qua PD-L1 để làm cho tế bào T loạn

chức năng trở nên ít loạn chức năng hơn (ví dụ, nâng cao các đáp ứng tác động đối với quá trình nhận biết kháng nguyên). Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L1 là kháng thể kháng PD-L1. Theo một khía cạnh cụ thể, kháng thể kháng PD-L1 là YW243,55.S70 được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác, kháng thể kháng PD-L1 là MDX-1105 được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, kháng thể kháng PD-L1 là MPDL3280A được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, kháng thể kháng PD-L1 là MEDI4736 được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "chất đối kháng liên kết PD-L2" dùng để chỉ phân tử mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của PD-L2 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, như PD-1.Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L2 là phân tử mà ức chế khả năng liên kết của PD-L2 vào một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó. Theo một khía cạnh cụ thể, chất đối kháng liên kết PD-L2 ức chế khả năng liên kết của PD-L2 vào PD-1. Theo một số phương án, các chất đối kháng PD-L2 bao gồm các kháng thể kháng PD-L2, các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, chất kết dính miễn dịch, protein dung hợp, oligopeptit và các phân tử khác mà làm giảm, phong bế, ức chế, hủy bỏ hoặc cản trở quá trình tải nạp tín hiệu là kết quả của sự tương tác của PD-L2 với một hoặc nhiều đối tác liên kết của nó, như PD-1. Theo một phương án, chất đối kháng liên kết PD-L2 làm giảm tín hiệu đồng kích thích âm tính qua trung gian hoặc thông qua quá trình truyền tín hiệu do các protein bề mặt tế bào được biểu hiện trên bạch huyết bào T làm trung gian thông qua PD-L2 để làm cho tế bào T loạn chức năng trở nên ít loạn chức năng hơn (ví dụ, nâng cao các đáp ứng tác động đối với quá trình nhận biết kháng nguyên). Theo một số phương án, chất đối kháng liên kết PD-L2 là chất kết dính miễn dịch.

Thuật ngữ "protein", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ protein nguyên thể bất kỳ từ nguồn động vật có xương sống bất kỳ, bao gồm động vật có vú như động vật linh trưởng (ví dụ, con người) và động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống), trừ khi được chỉ định khác. Thuật ngữ này bao hàm protein không được xử lý có "độ dài đầy đủ" cũng như dạng bất kỳ của protein là kết quả của quá trình xử lý ở tế bào. Thuật ngữ này còn bao hàm các biến thể có trong tự nhiên của protein này, ví dụ, các biến thể tách vùng nội hoặc các biến thể alen. Protein theo sáng chế bao gồm, ví dụ, protein bất kỳ được liệt kê trong bảng 1.

"Độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo phần trăm (%)" so với trình tự polypeptit tham chiếu được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự ứng viên mà đồng nhất với các gốc axit amin trong trình tự polypeptit tham chiếu, sau khi xếp thẳng hàng các trình tự và đưa vào các khoảng trống, nếu cần thiết, để đạt được độ đồng nhất trình tự tính theo phần trăm tối đa, và không xem các dạng thay thế kiểu bảo toàn bất kỳ là một phần của độ đồng nhất trình tự. Có thể đạt được việc xếp thẳng hàng vì mục đích xác định độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo phần trăm theo các cách khác nhau mà thuộc phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm vi tính sẵn có công khai như BLAST, BLAST-2, ALIGN hoặc phần mềm Megalign (DNASTAR). Các chuyên gia trong lĩnh vực này có thể xác định các thông số thích hợp cho việc xếp thẳng hàng các trình tự, bao gồm cả các thuật toán bất kỳ cần thiết để đạt được mức xếp thẳng hàng tối đa trên khắp độ dài đầy đủ của các trình tự được đem so sánh. Tuy nhiên, vì các mục đích trong bản mô tả này, các trị số về độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình vi tính so sánh trình tự ALIGN-2. Chương trình vi tính so sánh trình tự ALIGN-2 được viết bởi Genentech, Inc., và mã nguồn đã được nộp với hồ sơ người sử dụng tại Mỹ. Cục Bản quyền, Thủ đô Washington, 20559, mà tại đó nó được đăng ký theo Giấy Đăng ký Bản quyền Mỹ số TXU510087. Chương trình ALIGN-2 là sẵn có công khai từ Genentech, Inc., South San Francisco, California, hoặc có thể được biên dịch từ mã nguồn. Chương trình ALIGN-2 cần phải được biên dịch để sử dụng trên hệ điều hành UNIX, bao gồm cả UNIX V4.0D kỹ thuật số. Tất cả các thông số so sánh trình tự được ấn định bằng chương trình ALIGN-2 và không thay đổi.

Trong các hoàn cảnh trong đó ALIGN-2 được sử dụng cho việc so sánh trình tự axit amin, thì độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % của trình tự axit amin A đã cho so với, với hoặc đối với trình tự axit amin B đã cho (câu này có thể diễn đạt theo cách khác là trình tự axit amin A đã cho mà có hoặc bao gồm độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % nhất định so với, với hoặc đối với trình tự axit amin B đã cho) được tính toán như sau:

100 nhân với phân số X/Y

trong đó X là số gốc axit amin được tính điểm là các đoạn so khớp đồng nhất bằng chương trình xếp thẳng hàng trình tự ALIGN-2 trong dạng xếp thẳng hàng A và B của chương trình đó, và trong đó Y là tổng số của các gốc axit amin ở B. Sẽ đánh giá được rằng trong đó độ dài của trình tự axit amin A là không bằng độ dài của trình tự axit amin B, độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % của A đến B sẽ không bằng độ đồng nhất trình tự axit amin

tính theo % của B đến A. Trừ khi được quy định cụ thể khác, tất cả các trị số về độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % được sử dụng trong bản mô tả này là thu được như được mô tả trong đoạn văn ngay trên đây bằng cách sử dụng chương trình vi tính ALIGN-2.

Thuật ngữ "dạng dược phẩm" dùng để chỉ chế phẩm ở dạng mà cho phép hoạt tính sinh học của thành phần có hoạt tính được chứa trong đó trở nên hữu hiệu, và chế phẩm này không chứa các hợp phần bổ sung mà độc hại đến mức không thể chấp nhận được đối với đối tượng mà sẽ được cho sử dụng chế phẩm này.

"Chất mang dược dụng" dùng để chỉ thành phần trong dạng dược phẩm, không phải là thành phần có hoạt tính, thành phần này là không độc hại đối với đối tượng. Chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch đệm, tá dược, chất làm ổn định, hoặc chất bảo quản.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" (và các dạng thay đổi về ngữ pháp của nó như "điều trị" hoặc "đang điều trị") dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng nhằm cố gắng thay đổi tiến trình tự nhiên của cá thể đang điều trị, và có thể được thực hiện cho việc phòng bệnh hoặc trong suốt tiến trình của bệnh học lâm sàng. Các tác dụng mong muốn của việc điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngăn ngừa quá trình xảy ra hoặc quá trình tái phát của bệnh, giảm bớt các triệu chứng, giảm nhẹ các hậu quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp bất kỳ của bệnh này, ngăn ngừa hiện tượng di căn, làm giảm tốc độ tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc làm dịu tình trạng bệnh, và tình trạng thuyên giảm hoặc sự tiên lượng được cải thiện. Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng để trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc để làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc trì hoãn sự tiến triển" của rối loạn hoặc bệnh có nghĩa là hoãn, gây trở ngại, làm chậm, trì hoãn, làm ổn định, và/hoặc hoãn lại sự phát triển của bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào, ví dụ, bệnh ung thư). Sự trì hoãn này có thể có các độ dài thời gian khác nhau, tùy thuộc vào lịch sử của bệnh và/hoặc cá thể đang được điều trị. Như chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ, trên thực tế, sự trì hoãn đủ hoặc đáng kể có thể bao gồm sự phòng ngừa, ở chỗ cá thể không phát triển bệnh. Ví dụ, bệnh ung thư giai đoạn muộn, như sự phát triển của hiện tượng di căn, có thể được trì hoãn.

Nói là "làm giảm" hoặc "ức chế" có nghĩa là khả năng gây ra mức giảm tổng thể, ví dụ, là từ 20% trở lên, từ 50% trở lên, hoặc từ 75%, 85%, 90%, 95%, trở lên. Theo các

phương án nhất định, làm giảm hoặc ức chế có thể dùng để chỉ chức năng tác động của kháng thể mà do vùng Fc của kháng thể làm trung gian, các chức năng tác động như vậy cụ thể bao gồm độc tính tế bào phụ thuộc vào bổ thể (complement-dependent cytotoxicity-CDC), độc tính tế bào phụ thuộc vào kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity-ADCC), và hiện tượng thực bào phụ thuộc vào kháng thể (antibody-dependent cellular phagocytosis-ADCP).

Thuật ngữ "vùng biến đổi" hoặc "miền biến đổi" dùng để chỉ miền của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể mà liên quan đến khả năng liên kết kháng thể vào kháng nguyên. Các miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (lần lượt là VH và VL) của kháng thể nguyên thể thường có các cấu trúc tương tự, mà mỗi miền bao gồm bốn vùng khung (FR) được bảo toàn và ba vùng siêu biến (HVR). (ví dụ, xem tài liệu: Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., trang 91 (2007).) Một miền VH hoặc VL đơn lẻ có thể là đủ để đem lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên. Ngoài ra, các kháng thể mà liên kết một kháng nguyên cụ thể có thể được phân lập bằng cách sử dụng miền VH hoặc VL từ kháng thể mà liên kết kháng nguyên này để lần lượt sàng lọc thư viện của các miền VL hoặc VH bổ trợ. Ví dụ, xem tài liệu: Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).

Thuật ngữ "vecto", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phân tử axit nucleic có khả năng nhân rộng một axit nucleic khác mà nó được liên kết vào. Thuật ngữ này bao gồm vectơ trong vai trò là cấu trúc axit nucleic tự sao chép cũng như vectơ được sáp nhập vào hệ gen của tế bào chủ mà nó được đưa vào. Các vectơ nhất định có khả năng dẫn dắt quá trình biểu hiện của các axit nucleic mà chúng được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào. Các vectơ như vậy trong bản mô tả này được gọi là "vectơ biểu hiện."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "cho dùng" có nghĩa là phương pháp cho đối tượng dùng liều lượng của hợp chất (ví dụ, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế hoặc axit nucleic mã hóa kháng thể kháng CD3 theo sáng chế) hoặc một chế phẩm (ví dụ, dược phẩm, ví dụ, dược phẩm bao gồm kháng thể kháng CD3 theo sáng chế). Các chế phẩm được sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng, ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, qua da, trong động mạch, trong màng bụng, trong thương tổn, trong sọ, trong khớp, trong tuyến tiền liệt, trong màng phổi, trong khí quản, trong mũi, trong dịch kính, qua đường trong âm đạo, trong trực tràng, khu trú,

trong khối u, qua màng bụng, dưới da, dưới kết mạc, trong bàng quang, qua màng nhầy, trong màng bao tim, trong rốn, trong mắt, đường miệng, khu trú, cục bộ, bằng phương pháp xông hít, bằng cách tiêm, bằng cách truyền, bằng cách truyền liên tục, bằng cách tưới ngập cục bộ các tế bào đích một cách trực tiếp, bằng ống thông, bằng cách rửa, trong kem, hoặc trong các chế phẩm lỏng. Phương pháp cho dùng có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau (ví dụ, hợp chất hoặc chế phẩm đang được cho dùng và mức độ trầm trọng của tình trạng, bệnh, hoặc rối loạn đang được điều trị).

II. Các chế phẩm và các phương pháp

Theo một khía cạnh, sáng chế này dựa một phần vào các kháng thể kháng CD3. Theo các phương án nhất định, các kháng thể kháng CD3 là đa đặc hiệu (ví dụ, song đặc hiệu) và liên kết, ngoài CD3 hoặc đoạn của nó ra, phân tử sinh học thứ hai (ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u). Các kháng thể theo sáng chế là hữu ích, ví dụ, đối với việc điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc rối loạn tự miễn dịch, hoặc đối với việc nâng cao chức năng miễn dịch ở đối tượng có rối loạn như vậy.

A. Các kháng thể kháng CD3 làm ví dụ

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các kháng thể được phân lập mà liên kết vào CD3 (ví dụ, CD3ε và/hoặc CD3γ).

Ví dụ, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 301-304, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 305-308. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 184 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 185. Trong các trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 293-296, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 297-300. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 186 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 187. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 40G5c, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh khác, kháng thể theo sáng chế bao gồm (a) miền VH bao gồm ít nhất là một, ít nhất hai, hoặc tất cả ba trình tự VH HVR được chọn lựa từ (i) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1, (ii) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, và (iii) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ SEQ ID NO: 3; và (b) miền VL bao gồm ít nhất là một, ít nhất hai, hoặc tất cả ba trình tự VL HVR được chọn lựa từ (i) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4, (ii) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5, và (iii) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 186 và miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 187. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 40G5c, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 181; (d) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 182.

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều axit amin bất kỳ của kháng thể kháng CD3 như được đề xuất trên đây được thế ở các vị trí HVR dưới đây:

- ở HVR-H3 (SEQ ID NO: 181): các vị trí 1, 2, 5, 6, và 7; và

- ở HVR-L3 (SEQ ID NO: 182): các vị trí 1, 2, 4, và 5

Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế này là các dạng thay thế kiểu bảo toàn, như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều dạng thay thế bất kỳ trong số các dạng thay thế dưới đây có thể được tạo ra ở dạng kết hợp bất kỳ:

- ở HVR-H3 (SEQ ID NO: 181): D1T hoặc S; S1D hoặc T; T1D hoặc S; G2A hoặc S; A2G hoặc S; S2A hoặc G; R5N; N5R; Y6A; A6Y; A7Y; và Y7A; và

- ở HVR-L3 (SEQ ID NO: 182): K1T; T1K; Q2A; A2Q; F4A; A4F; I5A và A5I.

Ví dụ, trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 188 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 189. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm

trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 190 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 191. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 192 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 193. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v3, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 194 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 195. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v4, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 196 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 197. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v5, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 198 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 199. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v6, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 200 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 201. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v7, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 202 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 203. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v8, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 204 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 205. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4v9, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 206 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 207. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 38E4c, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 là 38E4v1-38E4v9 và 38E4c có thể bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 309-312, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 313-316.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 183; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28.

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều axit amin bất kỳ của kháng thể kháng CD3 như được đề xuất trên đây được thế ở các vị trí HVR dưới đây:

- ở HVR-H2 (SEQ ID NO: 183): các vị trí 9, 12, 13, 14, 15, và 17.

Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế này là các dạng thay thế kiểu bảo toàn, như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều dạng thay thế bất kỳ trong số các dạng thay thế dưới đây có thể được tạo ra ở dạng kết hợp bất kỳ:

- ở HVR-H2 (SEQ ID NO: 183): S9T; T9S; N12A; A12N; Q13D; D13Q; K14S; S14K; F15V; V15F; D17G; và G17D.

Ví dụ, trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 317-320, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 321-324. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 208 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 209. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là UCHT1v9, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25; (d)

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 325-328, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 329-332. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 210 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 211. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là UCHT1v1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 333-336, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 337-340. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 212 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 213. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là UCHT1vM1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 341-344, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 345-348. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 214 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 215. Trong các trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 349-352, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 353-356. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 216 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 217. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là SP34v52, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39;

(d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 357-360, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 361-364. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 218 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 219. Trong các trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 365-368, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 369-372. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 220 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 221. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 41D9a, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt

bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 373-376, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 377-380. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 222 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 223. Trong các trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 381-384, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 385-388. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 226 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 227. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 13A3, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Trong một số trường hợp, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 389-392, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 393-396. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví

dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 224 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 225. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 13A3.v2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 397-400, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 401-404. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 228 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 229. Trong các trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 405-408, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 409-412. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 230 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc

trình tự của, SEQ ID NO: 231. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 30A1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 413-416, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 417-420. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 232 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 233. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 30A1.v2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 421-424, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 425-428. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 234 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 235. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là h21A9, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 429-432, theo tương ứng, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 433-436, theo tương ứng. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 236 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 237. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 21B2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3,

hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 437-440, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 441-444. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 238 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 239. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 125A1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 445-448, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 449-452. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 240 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 241. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 72H6, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự

axit amin của SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 453-456, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 457-460. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 242 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 243. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 19B1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 461-464, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 465-468. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 244 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc

trình tự của, SEQ ID NO: 245. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 71H7, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 469-472, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 473-476. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 246 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 247. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 14C7, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 477-480, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 481-484. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 248 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 249. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 127B3, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 485-488, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 489-492. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 250 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 251. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 18F12, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt

bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 493-496, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 497-500. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 252 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 253. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 27H5-1, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 501-504, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 505-508. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 254 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 255. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 39B7, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:

129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 509-512, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 513-516. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 256 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 257. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 40D2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 517-520, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 521-524. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 258 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 259. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 79B7, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 525-528, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 529-532. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 260 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 261. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 95A2, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 533-536, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 537-540. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 262 và/hoặc miền biến đổi chuỗi

nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 263. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là 118G9, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 có miền liên kết bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 541-544, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 545-548. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này có thể có miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 264 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 265. Trong một trường hợp cụ thể, kháng thể kháng CD3 có thể là Rab17, hoặc một dẫn xuất hoặc đối tượng liên quan dòng thuần của nó.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa. Theo một phương án, kháng thể kháng CD3 bao gồm HVR như ở phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, và còn bao gồm khung nhận của người, ví dụ, khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người.

Theo một khía cạnh khác, kháng thể kháng CD3 được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm VH như ở phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây, và VL như ở phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây, trong đó một trình tự hoặc cả hai trình tự trong số các trình tự miền biến đổi bao gồm các dạng cải biến sau dịch mã.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể mà liên kết vào cùng một epitop với kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ, theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với kháng thể kháng CD3 bao gồm trình tự VH của SEQ ID NO: 184 và trình tự VL của SEQ ID NO: 185. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi đoạn của CD3 (ví dụ, CD3ε của người) gồm các axit amin 1-26 (SEQ ID NO: 283) hoặc 1-27(SEQ ID NO: 278) của CD3ε của người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể mà liên kết một epitop CD3 độc đáo. Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế tạo các dạng tiếp xúc độc đáo với các axit amin của CD3ε của người ở khoảng cách là 3,5 Angstrom, 3,25 Angstrom, 3,00 Angstrom, 2,75 Angstrom, trở xuống. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop gồm một, hai, ba, bốn, hoặc năm axit amin của CD3ε của người ở khoảng cách là 3,5 Angstrom, 3,25 Angstrom, 3,00 Angstrom, 2,75 Angstrom trở xuống.Theo một phương án, kháng thể kháng CD3 này theo sáng chế tạo các dạng tiếp xúc độc đáo với các axit amin của CD3ε của người ở khoảng cách là 3,5 Angstrom trở xuống. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop gồm một, hai, ba, bốn, hoặc năm axit amin của CD3ε của người ở khoảng cách là 3,5 Angstrom trở xuống. Ví dụ, theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop gồm các axit amin của CD3ε của người được chọn lựa từ Gln1, Asp2, Asn4, Glu6 và Met7. Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng CD3 này liên kết vào epitop mà cụ thể bao gồm Glu6. Theo các phương án nhất định khác, kháng thể được đề xuất không liên kết vào epitop mà bao gồm axit amin CD3ε của người Glu5. Theo các phương án nhất định khác, kháng thể được đề xuất không liên kết vào epitop mà bao gồm các axit amin CD3ε của người Gly3 và Glu5.

Epitop kháng CD3 có thể được xác định bằng khả năng liên kết kháng thể kháng CD3 vào các đoạn peptit của epitop. Theo cách khác, epitop kháng CD3 có thể được xác định bằng phương pháp tạo đột biến nhờ quét vào alanin. Theo một phương án, mức giảm về khả năng liên kết của kháng thể kháng CD3 vào CD3 bị đột biến là 20%, 30%, 50%, 80% trở lên biểu lộ gốc axit amin của CD3 được tạo đột biến trong thử nghiệm tạo đột biến nhờ quét vào alanin là gốc epitop đối với kháng thể kháng CD3 đó. Theo cách khác, epitop kháng CD3 có thể được xác định bằng phép đo phổ khối. Theo một số phương án, epitop

được xác định bằng tinh thể học (ví dụ, các phương pháp tinh thể học được mô tả trong phần các Ví dụ).

Theo một số phương án, epitop như được xác định bằng tinh thể học được xác định bằng cách sử dụng các axit amin Q1-M7 của CD3.Theo một số phương án, epitop như được xác định bằng tinh thể học được xác định bằng cách sử dụng các axit amin QDGNEEMGGITQTPYK (SEQ ID NO: 284) của CD3.

Theo một số phương án, epitop như được xác định bằng tinh thể học có thể được thực hiện bằng cách kết hợp Fab kháng thể kháng CD3, được hòa tan trong NaCl 0,15M, tris 25mM, độ pH 7,5 ở 10mg/ml, với lượng dư mol 2 lần (1mg) của peptit CD3ε và ban đầu, sàng lọc ma trận thưa của các chất kết tủa ở dạng thức khuếch tán hơi giọt đậu. Các tinh thể được tối ưu hóa có thể được nuôi từ hỗn hợp 1:1 với dung dịch chứa chứa 70% thể tích/thể tích metyl-pentanediol, và dung dịch đệm HEPES 0,1M ở độ pH 7,5. Dung dịch chứa có thể được sử dụng làm chất bảo vệ trong điều kiện nhiệt độ cực thấp. Các tinh thể có thể được chuyển đến nhiệt độ cực thấp bằng phương pháp nhúng đột ngột vào nitơ lỏng.

Dữ liệu về hiện tượng nhiễu xạ của các tinh thể có thể được thu thập ở dòng chùm tia Advanced Photon Source 22ID, bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện MAR300 CCD. Hiện tượng nhiễu xạ đã được ghi lại có thể được tích hợp và được chỉnh theo tỷ lệ bằng cách sử dụng chương trình HKL2000.

Cấu trúc có thể được tạo pha bằng phương pháp thay thế phân tử (molecular replacement-MR) bằng cách sử dụng chương trình Phaser. Ví dụ, mô hình tìm kiếm MR là cấu trúc siêu phân tử Fab được dẫn xuất từ cấu trúc tinh thể của phức hợp HGFA/Fab (mã PDB: 2R0L). Peptit CD3ε được xây dựng vào cấu trúc dựa trên bản đồ Fo-Fc. Kế tiếp, cấu trúc này có thể được tinh chỉnh bằng các chương trình REFMAC5 và PHENIX bằng cách sử dụng hàm số mục tiêu về tính khả dĩ tối đa, phương pháp tinh chỉnh thừa số B riêng biệt không đẳng hướng, và phương pháp tinh chỉnh TLS, để đạt được độ hội tụ.

Theo các phương án nhất định khác, kháng thể được đề xuất bao gồm paratop mà liên kết vào cùng một epitop với kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ, theo các phương án nhất định kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 bao gồm các axit amin mà tạo các dạng tiếp xúc ở khoảng cách là 3,5 Angstrom trở xuống. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 gồm các axit

amin của vùng VH của kháng thể kháng CD3 được chọn lựa từ nhóm gồm 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr và 98Ser. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 gồm một, hai, ba, bốn, hoặc năm axit amin của vùng VH của kháng thể kháng CD3 được chọn lựa từ nhóm gồm 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr và 98Ser. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 gồm các axit amin của vùng VL của kháng thể kháng CD3 được chọn lựa từ nhóm gồm 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr, 92Phe, 94Leu và 96Arg. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, hoặc bảy axit amin của vùng VL của kháng thể kháng CD3 được chọn lựa từ nhóm gồm 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr, 92Phe, 94Leu và 96Arg. Theo một phương án tùy ý, kháng thể được đề xuất không liên kết vào cùng một epitop với paratop kháng thể kháng CD3 gồm các axit amin của vùng VL bao gồm 91Ser. Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, kháng thể kháng CD3 theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây là kháng thể đơn dòng, bao gồm thể khảm, được nhân tính hóa, hoặc kháng thể của người. Theo một phương án, kháng thể kháng CD3 là đoạn kháng thể, ví dụ, đoạn Fv, Fab, Fab', scFv, song thể, hoặc $F(ab')_2$. Theo một phương án khác, kháng thể này là kháng thể có độ dài đầy đủ, ví dụ, kháng thể IgG nguyên vẹn (ví dụ, kháng thể IgG1 nguyên vẹn) hoặc isotyp hoặc nhóm kháng thể khác như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác nữa, kháng thể kháng CD3 theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể sáp nhập đặc tính bất kỳ trong số các đặc tính này, một cách đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp, như được mô tả ở các phần 1-7 dưới đây.

1. Ái lực kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này có hằng số phân ly (Kd) là $\leq$ 1µM, $\leq$ 100nM, $\leq$ 10nM, $\leq$ 1nM, $\leq$ 0,1nM, $\leq$ 0,01nM, hoặc $\leq$ 0,001nM (ví dụ, 10^{-8} M trở xuống, ví dụ, từ 10^{-8} M đến 10^{-13} M, ví dụ, từ 10^{-9} M đến 10^{-13} M).

Theo một phương án, Kd được đo bằng thử nghiệm liên kết kháng nguyên được đánh dấu phóng xạ (radiolabeled antigen binding assay-RIA). Theo một phương án, RIA được thực hiện với phiên bản Fab của kháng thể đang được quan tâm và kháng nguyên của nó. Ví dụ, ái lực liên kết dung dịch của Fab đối với kháng nguyên được đo bằng cách làm cân bằng Fab bằng nồng độ tối thiểu của kháng nguyên được dánh dấu bằng (^{125}I) với sự

có mặt của dãy chuẩn độ của kháng nguyên không được dánh dấu, sau đó, bắt kháng nguyên đã được liên kết bằng đĩa được phủ bằng kháng thể kháng Fab (ví dụ, xem tài liệu: Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). Để thiết lập các điều kiện cho thử nghiệm, đĩa đa lỗ MICROTITER® (Thermo Scientific) được phủ qua đêm bằng 5 µg/ml của kháng thể kháng Fab bắt (Cappel Labs) trong natri carbonat 50mM (độ pH 9,6), và kế tiếp được phong bế bằng 2% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò trong PBS trong hai đến năm giờ ở nhiệt độ trong phòng (xấp xỉ 23°C). Trong đĩa không hấp phụ (số Nunc 269620), kháng nguyên -[^{125}I] 100pM hoặc 26pM được trộn với các dung dịch pha loãng theo dãy của Fab đang được quan tâm (ví dụ, nhất quán với sự đánh giá về kháng thể kháng VEGF, Fab-12, trong tài liệu: Presta et al., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). Sau đó, Fab đang được quan tâm được ủ qua đêm; Tuy nhiên, việc ủ có thể tiếp tục trong khoảng thời gian lâu hơn (ví dụ, khoảng 65 giờ) để đảm bảo rằng đạt đến được độ cân bằng. Sau đó, các hỗn hợp được chuyển đến đĩa bắt dùng cho việc ủ ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, trong một giờ). Sau đó, dung dịch này được loại ra và đĩa được rửa tám lần bằng 0,1% polysorbate 20 (TWEEN-20®) trong PBS. Khi các đĩa đã khô, 150 µl/lỗ của chất nhấp nháy (MICROSCINT-20™; Packard) được bổ sung, và các đĩa được đếm trên thiết bị đếm gama TOPCOUNT™ (Packard) trong mười phút. Các mức nồng độ của mỗi Fab mà đem lại ít hơn hoặc bằng 20% của mức liên kết tối đa được chọn để sử dụng trong các thử nghiệm liên kết cạnh tranh.

Theo một phương án khác, Kd được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt BIACORE®. Ví dụ, một thử nghiệm có sử dụng BIACORE®-2000 hoặc BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) được thực hiện ở 25°C bằng kháng nguyên được làm bất động trên chip CM5 ở mức ~10 đơn vị đáp ứng (RU). Theo một phương án, chip cảm biến sinh học dextran được carboxymetyl hóa (CM5, BIACORE, Inc.) được hoạt hóa bằng *N*-etyl-*N'*-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (EDC) và *N*-hydroxysuxinimit (NHS) theo các hướng dẫn của nhà cung cấp. Kháng nguyên được pha loãng bằng natri axetat 10mM, độ pH 4,8, đến 5 µg/ml (~0,2 µM) trước khi tiêm ở tốc độ dòng chảy là 5 µl/phút để đạt được xấp xỉ 10 đơn vị đáp ứng (response unit-RU) của protein được liên hợp. Sau khi tiêm kháng nguyên, etanolamin 1M được tiêm để phong bế các nhóm chưa phản ứng. Đối với các phép đo động lực học, các dung dịch pha loãng hai lần theo dãy của Fab (0,78nM đến 500nM) được tiêm trong PBS với 0,05% chất hoạt động bề mặt polysorbate 20 (TWEEN-20™) (PBST) ở 25°C ở tốc độ dòng chảy là xấp xỉ

25 µl/phút. Tốc độ kết hợp (k_{on}) và tốc độ phân ly (k_{off}) được tính toán bằng cách sử dụng mô hình liên kết Langmuir một-một đơn giản (BIACORE® Evaluation Software phiên bản 3.2) bằng cách vẽ theo điểm một cách đồng thời các biểu đồ cảm biến kết hợp và phân ly. Hằng số phân ly cân bằng (Kd) được tính toán ở dạng tỷ lệ k_{on}/k_{off}.ví dụ, xem tài liệu: Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Nếu tỷ lệ kết hợp vượt quá $10^6 M^{-1}s^{-1}$bằng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt trên đây, thì tỷ lệ kết hợp có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật dập tắt huỳnh quang mà đo mức tăng hoặc giảm về cường độ phát huỳnh quang (kích thích = 295nm; phát xạ = 340nm, 16nm thông dải) ở 25°C của kháng thể kháng kháng nguyên 20nM (dạng Fab) trong PBS, độ pH 7,2, với sự có mặt của các mức nồng độ tăng dần của kháng nguyên như được đo trong phổ kế, như quang phổ kế được trang bị bộ phận ngừng dòng chảy (Aviv instruments) hoặc quang phổ kế 8000-series SLM-AMINCO™ (ThermoSpectronic) với chậu thủy tinh có thiết bị khuấy.

2. Các đoạn kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là một đoạn kháng thể. Các đoạn kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv, và đoạn scFv, và các đoạn khác được mô tả dưới đây. Để tìm hiểu về các đoạn kháng thể nhất định, xem Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Để tìm hiểu về các đoạn scFv, ví dụ, xem tài liệu: Pluckthün, trong *Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); xem thêm WO 93/16185; và các Bằng sáng chế Mỹ số 5,571,894 và 5,587,458. Về phần bàn luận về các Fab và $F(ab')_2$ bao gồm các gốc epitop liên kết thụ thể cứu trợ và có chu kỳ bán hủy *in vivo* tăng, xem: Bằng sáng chế số 5,869,046.

Các song thể là các đoạn kháng thể có hai vị trí liên kết kháng nguyên mà có thể là hóa trị hai hoặc song đặc hiệu. Ví dụ, xem tài liệu: EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al.*Nat. Med.* 9:129-134 (2003); và Hollinger et al.*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). Các thể ba và thể bốn cũng được mô tả trong tài liệu: Hudson et al.*Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

Các kháng thể miền đơn lẻ là các đoạn kháng thể bao gồm tất cả hoặc một phần của miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc tất cả hoặc một phần của miền biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể. Theo các phương án nhất định, kháng thể miền đơn lẻ là kháng thể miền

đơn lẻ của người (Domantis, Inc., Waltham, MA; xem,ví dụ, Bằng sáng chế số 6,248,516 B1).

Các đoạn kháng thể có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật tiêu hóa bằng thủy phân protein kháng thể nguyên vẹn cũng như kỹ thuật sản xuất bằng các tế bào chủ tái tổ hợp (ví dụ *E. coli* hoặc thể thực khuẩn), như được mô tả trong bản mô tả này.

3. Kháng thể thể khảm và kháng thể được nhân tính hóa

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể thể khảm. Các kháng thể thể khảm nhất định được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Bằng sáng chế số 4,816,567; và Morrison et al.*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). Theo một ví dụ, kháng thể thể khảm bao gồm vùng biến đổi không phải của người (ví dụ, vùng biến đổi được dẫn xuất từ chuột, chuột cống, chuột túi má, thỏ, hoặc động vật linh trưởng không phải người, như khỉ) và vùng ổn định của người. Theo một ví dụ khác nữa, kháng thể thể khảm là kháng thể "được chuyển nhóm" mà trong đó nhóm hoặc phân nhóm đã được thay đổi so với nhóm hoặc phân nhóm của kháng thể mẹ. Các kháng thể thể khảm bao gồm các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

Theo các phương án nhất định, kháng thể thể khảm là kháng thể được nhân tính hóa. Thông thường, kháng thể không phải của người được nhân tính hóa để làm giảm tính sinh miễn dịch đối với con người, trong khi giữ lại tính đặc hiệu và ái lực của kháng thể mẹ không phải của người. Nhìn chung, kháng thể được nhân tính hóa bao gồm một hoặc nhiều miền biến đổi mà trong đó các HVR, ví dụ, các CDR, (hoặc các phần của chúng) được dẫn xuất từ kháng thể không phải của người, và các FR (hoặc các phần của chúng) được dẫn xuất từ các trình tự kháng thể của người. Kháng thể được nhân tính hóa tùy ý sẽ còn bao gồm ít nhất một phần của vùng ổn định của người. Theo một số phương án, một số gốc FR ở kháng thể được nhân tính hóa được thế bằng các gốc tương ứng từ kháng thể không phải của người (ví dụ, kháng thể mà từ đó các gốc HVR được dẫn xuất), ví dụ, để phục hồi hoặc cải thiện ái lực hoặc tính đặc hiệu kháng thể.

Các kháng thể được nhân tính hóa và các phương pháp tạo ra chúng được tìm hiểu, ví dụ, trong tài liệu: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), và được mô tả thêm, ví dụ, trong tài liệu: Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*86:10029-10033 (1989); các Bằng sáng chế Mỹ số 5,

821,337, 7,527,791, 6,982,321, và 7,087,409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005) (mô tả việc ghép vùng xác định tính đặc hiệu (specificity determining region-SDR)); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (mô tả "việc tạo lại bề mặt"); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (mô tả "việc xáo trộn FR"); và Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) và Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (mô tả phương pháp "chọn lựa có hướng dẫn" đối với việc xáo trộn FR).

Các vùng khung của người mà có thể được sử dụng cho phương pháp làm giống như của người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các vùng khung được chọn lựa bằng cách sử dụng phương pháp "khớp nhất" (ví dụ, xem tài liệu: Sims et al.*J. Immunol.* 151:2296 (1993)); các vùng khung được dẫn xuất từ trình tự liên ứng của các kháng thể của người của một phân nhóm cụ thể của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi của chuỗi nặng (ví dụ, xem tài liệu: Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); và Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); các vùng khung trưởng thành (bị đột biến tế bào cơ thể) của người hoặc các vùng khung dòng mầm của người (ví dụ, xem tài liệu: Almagro and Fransson, *Front.Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); và các vùng khung được dẫn xuất từ thư viện FR sàng lọc (ví dụ, xem tài liệu: Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) và Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

4. Các kháng thể của người

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể của người. Các kháng thể của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kháng thể của người được mô tả chung trong tài liệu: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin.Pharmacol.*5: 368-74 (2001) và Lonberg, *Curr. Opin.Immunol.* 20:450-459 (2008).

Các kháng thể của người có thể được điều chế bằng cách cho con vật chuyển gen mà đã được cải biến dùng chất sinh miễn dịch để tạo ra các kháng thể nguyên vẹn của người hoặc các kháng thể nguyên vẹn có các vùng biến đổi của người đáp ứng lại thử thách kháng nguyên. Các con vật như vậy thường chứa tất cả hoặc một phần của ổ gen globulin miễn dịch của người, ổ gen này thay thế ổ gen globulin miễn dịch nội sinh, hoặc ổ gen này có mặt ngoài nhiễm sắc thể hoặc được tích hợp một cách ngẫu nhiên vào các nhiễm sắc thể của động vật. Ở chuột chuyển gen như vậy, ổ gen globulin miễn dịch nội sinh thường được làm bất hoạt. Để tìm hiểu về các phương pháp để thu được các kháng thể của người từ các

con vật chuyển gen, xem Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). xem thêm, ví dụ, các Bằng sáng chế Mỹ số 6,075,181 và 6,150,584 mô tả công nghệ XENOMOUSE™; Bằng sáng chế số 5,770,429 mô tả công nghệ HUMAB®; Bằng sáng chế số 7,041,870 mô tả công nghệ K-M MOUSE®, và Công bố Đơn yêu cầu cấp Bằng sáng chế Mỹ số US 2007/0061900, mô tả công nghệ VELOCIMOUSE®). Các vùng biến đổi của người từ các kháng thể nguyên vẹn được tạo ra bởi các con vật như vậy có thể được biến đổi thêm, ví dụ, bằng cách kết hợp với một vùng ổn định khác của người.

Các kháng thể của người cũng có thể được tạo ra bằng các phương pháp dựa trên tế bào lai. Dòng tế bào u tủy của người và dòng tế bào dị u tủy của người-chuột dùng cho việc sản xuất các kháng thể đơn dòng của người đã được mô tả. (ví dụ, xem tài liệu: Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); và Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) Các kháng thể của người được tạo ra thông qua công nghệ tế bào lai tế bào B của người cũng được mô tả trong tài liệu: Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Các phương pháp bổ sung bao gồm những loại được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Bằng sáng chế số 7,189,826 (mô tả việc sản xuất các kháng thể IgM đơn dòng của người từ các dòng tế bào tế bào lai) và Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (mô tả các tế bào lai người-người). Công nghệ tế bào lai của người (công nghệ Trioma) cũng được mô tả trong tài liệu: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) và Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

Các kháng thể của người cũng có thể được tạo ra bằng cách phân lập các trình tự miền biến đổi dòng thuần Fv được chọn lựa từ các thư viện thể hiện thể thực khuẩn được dẫn xuất từ con người. Sau đó, các trình tự miền biến đổi có thể được kết hợp với miền ổn định của người mong muốn. Các kỹ thuật chọn lựa các kháng thể của người từ các thư viện kháng thể được mô tả dưới đây.

5. Các kháng thể được dẫn xuất từ thư viện

Các kháng thể theo sáng chế có thể được phân lập bằng cách sàng lọc các thư viện tổ hợp để có được các kháng thể với hoạt tính hoặc các hoạt tính mong muốn. Ví dụ, một loạt phương pháp thì đã biết trong lĩnh vực này dùng để tạo các thư viện thể hiện thể thực khuẩn và sàng lọc các thư viện như vậy để có được các kháng thể sở hữu đặc tính liên kết

mong muốn. Các phương pháp như vậy được tìm hiểu, ví dụ, trong tài liệu: Hoogenboom et al. trong *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) và được mô tả thêm, ví dụ, trong tài liệu: McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, trong *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); và Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

Theo các phương pháp thể hiện thể thực khuẩn nhất định, các kho của gen VH và gen VL được tạo dòng thuần một cách tách biệt bằng phản ứng chuỗi polymeaza (polymerase chain reaction-PCR) và được tái tổ hợp một cách ngẫu nhiên trong các thư viện thể thực khuẩn, sau đó, thư viện này được sàng lọc để có được thể thực khuẩn liên kết kháng nguyên như được mô tả trong tài liệu: Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Thể thực khuẩn thường thể hiện các đoạn kháng thể, ở dạng đoạn Fv (scFv) chuỗi đơn hoặc ở dạng đoạn Fab. Các thư viện từ các nguồn được gây miễn dịch đem lại các kháng thể ái lực cao đối với chất sinh miễn dịch mà không có yêu cầu về việc kiến tạo các tế bào lai. Theo cách khác, kho nguyên sơ có thể được tạo dòng thuần (ví dụ, từ con người) để đem lại nguồn đơn lẻ của các kháng thể đối với một khoảng rộng của kháng nguyên không tự thân và đồng thời kháng nguyên tự thân mà không có sự gây miễn dịch bất kỳ như được mô tả bởi Griffiths et al., *EMBO J,*12: 725-734 (1993). Cuối cùng, cũng có thể tạo ra các thư viện nguyên sơ bằng phương pháp tổng hợp bằng cách tạo dòng thuần các đoạn gen V không được sắp xếp lại từ các tế bào gốc, và bằng cách sử dụng các đoạn mồi PCR chứa trình tự ngẫu nhiên để mã hóa các vùng CDR3 biến đổi ở mức cao và để thực hiện việc sắp xếp lại *in vitro*, như được mô tả bởi Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Các công bố patent mô tả các thư viện thể thực khuẩn kháng thể của người bao gồm, ví dụ: Bằng sáng chế Mỹ số 5,750,373, và các Công bố Đơn sáng chế Mỹ số 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, và 2009/0002360.

Các kháng thể hoặc các đoạn kháng thể được phân lập từ các thư viện kháng thể của người được xem là các kháng thể của người hoặc các đoạn kháng thể của người trong bản mô tả này.

6. Các kháng thể đa đặc hiệu

Theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây, kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể đa đặc hiệu, ví dụ, kháng thể song đặc hiệu. Các kháng thể đa đặc hiệu là các kháng thể đơn dòng mà có tính đặc hiệu liên kết đối với ít nhất hai vị trí khác nhau. Theo các phương án nhất định, các kháng thể song đặc hiệu có thể liên kết với hai epitop khác nhau của CD3 (ví dụ, CD3ε hoặc CD3γ). Theo các phương án nhất định, một trong số các tính đặc hiệu liên kết là đối với CD3 (ví dụ, CD3ε hoặc CD3γ) và tính đặc hiệu kia là đối với kháng nguyên bất kỳ khác (ví dụ, phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u). Do vậy, kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu có thể có tính đặc hiệu liên kết đối với CD3 và phân tử sinh học thứ hai, như phân tử sinh học thứ hai (ví dụ, kháng nguyên khối u) được liệt kê trong bảng 1 và được mô tả trong tài liệu: Công bố đơn Mỹ số 2010/0111856.

Bảng 1. Các đích kháng nguyên khối u của các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế

CD20	CD79a	ETBR	IL13Ralpha2	M-CSF	P2X5	SSX-2
0772P	CD79b	protein dung hợp ETV6-AML1	IL20Rα	MCSP	p53	SSX-4
adipophilin	Cdc27	EZH2	carboxyl esteraza ở ruột	mdm-2	PAP	STEAP1
AIM-2	CDK4	FcRH1	IRTA2	MDP	PAX5	STEAP1
ALDH1A1	CDKN2A	FcRH2	Kallikrein 4	ME1	PBF	STEAP2
alpha-actinin-4	CEA	FcRH5	KIF20A	Melan-A / MART-1	PMEL17	survivin
alpha-foetoprotein	CLL1	FLT3-ITD	KK-LC-1	Meloe	protein dung hợp pml-RARalpha	protein dung hợp SYT-SSX1 hoặc protein dung hợp SYT-SSX2
Amphiregulin	CLPP	FN1	KM-HN-1	MMP-2	PRAME	TAG-1

ARTC1	COA-1	G250 / MN / CAIX	K-ras	MMP-7	PRDX5	TAG-2
ASLG659	CPSF	GAGE-1,2,8	LAGE-1	MPF	PSCA	Telomeraza
ASPHD1	CRIPTO	GAGE-3,4,5,6,7	protein dung hợp LDLR-fucosyltransferazaAS	MRP4	PSCA hlg	TENB2
B7-H4	Cw6	GDNF-Ra1	Lengsin	MSG783	PSMA	TGF-betaRII
BAFF-R	CXCR5	GEDA	LGR5	MUC1	PTPRK	TMEFF1
BAGE-1	CXORF61	GFRA1	LY64	MUC5AC	RAB38 / NY-MEL-1	TMEM118
BCLX (L)	xyclin D1	glypican-3	Ly6E	mucin	RAGE-1	TMEM46
protein dung hợp BCR-ABL (b3a2)	Xyclin-A1	GnTVf	Ly6G6D	MUM-1f	RBAF600	TRAG-3
catenin-beta	protein dung hợp dek-can	gp100 / Pmel17	LY6K	MUM-2	RET	Triosephosphat isomeraza
BING-4	DKK1	GPC3	LYPD1	MUM-3	RGS5	TRP-1 / gp75
B-RAF	DR1	GPNMB	MAGE-A1	Myosin nhóm I	RhoC	TRP-2
Brevican	DR13	GPR172A	MAGE-A10	NA88-A	RNF43	TRP2-INT2
CALCA	E16	GPR19	MAGE-A12	Napi2b	RNF43	TrpM4
CASP-5	EDAR	GPR54	MAGE-A2	NCA	RU2AS	Tyrosinaza
CASP-8	EFTUD2	HAVCR1	MAGE-A3	neo-PAP	SAGE	Tyrosinaza
CD19	yếu tố kéo dài 2	HER2	MAGE-A4	NFYC	secernin 1	VEGF
CD21	ENAH (hMena)	HER-2 / neu	MAGE-A6	N-ras	Sema 5b	WT1
CD22	EpCAM	HERV-K-MEL	MAGE-A9	NY-BR-1	SIRT2	XAGE-1b/GAGED2a
CD33	EphA3	HLA-DOB	MAGE-C1	NY-ESO-1/LAGE-2	SLC35D3	EGFR-T790M;

CD45	EphB2R	hsp70-2	MAGE-C2	OA1	SNRPD1	BMPR1B
CD70	Epiregulin	IDO1	mammaglobin-A	OGT	SOX10	
CD72	EGFR	IGF2B3	MART2	OS-9	Sp17	
EGFR-G719A	EGFR-G719C;	EGFR-G719S;	EGFR-L858R	EGFR-S768I	EGFR-L861Q	

Kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu (ví dụ, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được mô tả trên đây) có thể có tính đặc hiệu liên kết đối với CD3 và phân tử sinh học thứ hai như phức hợp kháng nguyên bạch cầu của người (human leukocyte antigen-HLA)-peptit được thể hiện trên bề mặt tế bào bằng MHC. Kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu (ví dụ, một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được mô tả trên đây) có thể có tính đặc hiệu liên kết đối với CD3 và phân tử sinh học thứ hai bao gồm phức hợp HLA-peptit được chọn lựa từ nhóm gồm 0772P (CA125, MUC16; số truy cập Genbank. AF36148); adipophilin (perilipin-2, protein liên quan đến quá trình biệt hóa tế bào mỡ, ADRP, ADFP, MGC10598; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001113,2); AIM-2 (vắng mặt ở u hắc sắc tố, PYHIN4, Protein AIM2 Có thể Kích thích được bằng Interferon); Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_004824.1); ALDH1A1 (Aldehyt Dehydrogenaza Họ 1 Thành viên A1, ALDH1, PUMB1, Retinaldehyt dehydrogenaza 1, ALDC, ALDH-E1, ALHDII, RALDH 1, EC 1.2.1.36, ALDH11, HEL-9, HEL-S-53e, HEL12, RALDH1, Axetaldehyt Dehydrogenaza 1, Aldehyt Dehydrogenaza 1, Tan được, Aldehyt Dehydrogenaza,ALDH Nhóm 1 của Chất dịch bào tương Gan, Protein Khoang Mào tinh hoàn 12, Protein Khoang mào tinh hoàn 9, Protein Liên kết Tinh trùng Tiết Mào tinh hoàn Li 53e, Retinal Dehydrogenaza 1, RalDH1, Aldehyt dehydrogenaza Họ 1 Thành viên A1, Aldehyt Dehydrogenaza, Chất dịch bào tương, EC 1.2.1; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_000680,2); alpha-actinin-4 (ACTN4, Actinin, Alpha 4, FSGS1, Xơ cứng Cầu thận Khu trú Từng vùng 1, Alpha-Actinin 4 Không phải Cơ, Protein Liên kết Chéo F-actin, FSGS, ACTININ-4, Dạng đồng đẳng Actinin Alpha4, alpha-actinin-4; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_004915.2); alpha-fetoprotein (AFP, HPAFP, FETA, alpha-1-fetoprotein, alpha-fetoglobulin, Alpha-1-fetoprotein, Alpha-fetoglobulin, HP; GenBank: AAB58754.1); Amphiregulin (AREG, SDGF, Yếu tố Tăng trưởng được Dẫn xuất từ Khối u Tế bào Schwann, Yếu tố Tăng trưởng được Dẫn xuất từ Tế bào Kết tràng-Trực tràng, AR, CRDGF; GenBank: AAA51781.1); ARTC1 (ART1, ADP-Ribosyltransferaza 1, Mono(ADP-Ribosyl)Transferaza 1, Chất Giống Độc tố ADP-Ribosyltransferaza C2 Và C3

1, ART2, CD296, RT6, ADP-Ribosyltransferaza 2, NAD(P)(+)--Arginin ADP-Ribosyltransferaza 1 được Liên kết GPI, EC 2.4.2.31, Kháng nguyên CD296; NP); ASLG659; ASPHD1 (Chất Chứa Miền Aspartat Beta-Hyđroxylaza 1, Protein Chứa Miền Aspartat Beta-Hyđroxylaza 1, EC 1.14.11.-, EC 1.14.11; GenBank: AAI44153,1); B7-H4 (VTCN1, Chất Ức chế Hoạt hóa Tế bào T Chứa Miền Bộ V 1, B7H4, Siêu họ B7 Thành viên 1, Protein Đồng kích thích Miễn dịch B7-H4, B7h.5, Phân tử Đồng kích thích Tế bào T B7x, B7S1, B7X, VCTN1, H4, Thành viên Họ B7, PRO1291, Thành viên Họ B7, H4, Phân tử B7x Đồng kích thích Tế bào T, Chất Ức chế Hoạt hóa Tế bào T Chứa Miền Bộ V 1, Protein B7S1; GenBank: AAZ17406.1); BAFF-R (TNFRSF13C, Siêu họ Thụ thể Yếu tố Hoại tử Khối u, Thành viên 13C, BAFFR, Thụ thể Yếu tố Hoạt hóa Tế bào B, Thụ thể BAFF, Thụ thể BLyS 3, CVID4, BROMIX, CD268, Thụ thể Yếu tố Hoạt hóa Tế bào B, prolixin, Thành viên Siêu họ Thụ thể Yếu tố Hoại tử Khối u 13C, BR3, Kháng nguyên CD268; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_443177.1); BAGE-1 ; BCLX (L); protein dung hợp BCR-ABL (b3a2) ; catenin-beta (CTNNB1, Catenin (Protein Gắn liền với Cadherin), Beta 1, 88kDa, CTNNB, MRD19, Catenin (Protein Gắn liền với Cadherin), Beta 1 (88kD), armadillo, Catenin Beta-1; GenBank: CAA61107.1); BING-4 (WDR46, Miền Lặp lại WD 46, C6orf11, Protein Chứa Đơn vị lặp lại WD BING4, Nhiễm sắc thể 6 Khung Đọc Hở 11, FP221, UTP7, Protein Chứa Đơn vị lặp lại WD 46; NP); BMPR1B (thụ thể protein tạo hình thái xương-Loại IB, số truy cập Genbank NM_00120; NP); B-RAF (Brevican (BCAN, BEHAB, số truy cập Genbank. AF22905); Brevican (BCAN, Proteoglycan Chondroitin Sulfat 7, Protein Liên kết Hyaluronan được Làm giàu ở Não, BEHAB, CSPG7, Proteoglycan Brevican, Protein Lõi Brevican, Proteoglycan Chondroitin Sulfat BEHAB; GenBank: AAH27971.1); CALCA (Polypeptit Liên quan đến Canxitonin Alpha, CALC1, Canxitonin 1, canxitonin, CGRP Loại Alpha, Peptit Liên quan đến Gen Canxitonin I, CGRP-I, CGRP, CGRP1, CT, KC, Polypeptit Liên quan đến Canxitonin/Canxitonin, Alpha), katacalcin; NP); CASP-5 (CASP5, Caspaza 5, Xystein Peptidaza Liên quan đến Hiện tượng Tự hủy Tế bào, Caspaza 5, Xystein Peptidaza Liên quan đến Hiện tượng Tự hủy Tế bào, Proteaza ICH-3, Proteaza TY, ICE(rel)-III, ICE(rel)III, ICEREL-III, ICH-3, Caspaza-5, TY Proteaza TY, EC 3,4.22.58, ICH3, EC 3,4.22; NP); CASP-8 ; CD19 (CD19 - tiền chất dạng đồng đẳng 2 kháng nguyên CD19 bạch huyết bào B, B4,CVID3 [Người khôn ngoan], Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001761.3); CD20 (CD20 - kháng nguyên bạch huyết bào B CD20, 4 miền xuyên màng, phân họ A, thành viên 1),

B1,Bp35,CD20,CVID5,LEU-16,MS4A2,S7; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_690605.1); CD21 (CD21 (CR2 (thụ thể bổ thể hoặc C3DR (thụ thể C3d/thụ thể virut Epstein Barr) hoặc Hs.73792 số truy cập Genbank. M2600); (CD22 (dạng đồng đẳng CD22-B thụ thể tế bào B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814, số truy cập Genbank AK02646); CD22; CD33 (Phân tử CD33, Kháng nguyên CD33 (Gp67), Lectin Giống Ig Liên kết Axit Sialic 3, Lectin Giống Ig Liên kết-Axit Sialic 3, SIGLEC3, gp67, SIGLEC-3, Kháng nguyên Bề mặt Tế bào Tủy CD33, p67, Siglec-3, Kháng nguyên CD33; GenBank: AAH28152,1); CD45; CD70 (CD70 - siêu họ (phối tử) yếu tố hoại tử khối u, thành viên 7; kháng nguyên bề mặt CD70; kháng nguyên Ki-24; phối tử CD27; CD27-L; thành viên siêu họ phối tử yếu tố hoại tử khối u 7; Trình tự Tham chiếu NCBI dùng cho loài Người khôn ngoan: NP_001243,1); CD72 (CD72 (kháng nguyên CD72 biệt hóa tế bào B, Lyb-; 359 aa, pI: 8.66, MW: 40225, TM: 1 [P] Nhiễm sắc thể Gen: 9p13,3, số truy cập Genbank NP_001773.); CD79a (CD79a (CD79A, CD79a, alpha gắn liền với globulin miễn dịch, một protein đặc hiệu đối với tế bào B mà tương tác cộng hóa trị với Ig beta (CD79B) và tạo phức hợp trên bề mặt với các phân tử Ig M, tải nạp tín hiệu liên quan đến quá trình biệt hóa tế bào B), pI: 4,84, MW: 25028 TM: 2 [P] Nhiễm sắc thể Gen: 19q13,2, số truy cập Genbank NP_001774.1); CD79b (CD79b (CD79B, CD79b, IGb (beta gắn liền với globulin miễn dịch), B29, số truy cập Genbank. NM_000626 hoặc 1103867); Cdc27 (Chu kỳ Phân chia Tế bào 27, D0S1430E, D17S978E, Cấu trúc Siêu phân tử Phức hợp Thúc đẩy Pha sau 3, Cấu trúc Siêu phân tử Phức hợp Thúc đẩy-Pha sau 3, ANAPC3, APC3, CDC27Hs, H-NUC, Gen đồng loài CDC27, Gen đồng loài Chu kỳ Phân chia Tế bào 27 (Nấm men S. Cerevisiae), HNUC, NUC2, Phức hợp Thúc đẩy-Pha sau, Protein 3, Gen đồng loài Chu kỳ Phân chia Tế bào 27, Gen đồng loài Protein Chu kỳ Phân chia Tế bào 27, Gen đồng loài Nuc2; GenBank: AAH11656.1); CDK4 (Kinaza Phụ thuộc vào Xyclin 4, Kinaza Protein Phân chia Tế bào 4, PSK-J3, EC 2,7.11.22, CMM3, EC 2,7.11; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_000066.1); CDKN2A (Chất Ức chế Kinaza Phụ thuộc vào Xyclin 2A, MLM, CDKN2, MTS1, Chất Ức chế Kinaza Phụ thuộc vào Xyclin 2A (u hắc sắc tố, P16, ức chế CDK4), Chất Ức chế Kinaza Phụ thuộc vào Xyclin 4 A, Chất Ức chế Đa Khối u 1, CDK4I, MTS-1, CMM2, P16, ARF, INK4, INK4A, P14, P14ARF, P16-INK4A, P16INK4, P16INK4A, P19, P19ARF, TP16, Chất Ức chế P16-INK4 của CDK4, Gen Điều hòa Âm tính Chu kỳ Tế bào Beta, p14ARF, p16-INK4, p16-INK4a, p16INK4A, p19ARF; NP); CEA; CLL1 (CLL-1 (CLEC12A, MICL, và DCAL, mã hóa thành viên của siêu họ lectin loại C/miền

giống lectin loại C (CTL/CTLD). Các thành viên của họ này có chung kiểu xoắn gấp protein và có các chức năng đa dạng, như kết dính tế bào, truyền tín hiệu tế bào-tế bào, cân bằng thay thế glycoprotein, và vai trò trong đáp ứng miễn dịch và viêm. Protein được mã hóa bởi gen này là chất điều hòa âm tính của chức năng bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân to. Một vài biến thể phiên mã được tách vùng nội với nhiều kiểu kết hợp exon của gen này đã được mô tả, nhưng tính chất độ dài đầy đủ của một số biến thể trong số các biến thể này chưa được xác định. Gen này được liên kết sát vào các thành viên siêu họ CTL/CTLD khác ở vùng phức hợp gen tiêu diệt tự nhiên trên nhiễm sắc thể 12p13 (Drickamer K *Curr. Opin.Struct. Biol.*9):585–90; van Rhenen A, et al., *Blood* 110):2659–66; Chen CH, et al. *Blood* 107):1459–67; Marshall AS, et al. *Eur. J. Immunol.* 36):2159–69; Bakker AB, et al *Cancer Res.* 64 :8443–50; Marshall AS, et al *J. Biol. Chem.* 279 :14792–80. CLL-1 đã được thể hiện là thụ thể xuyên màng loại II bao gồm một miền giống lectin loại C đơn lẻ (miền này không được dự đoán là liên kết canxi hoặc đường), vùng cuống, miền xuyên màng và đuôi bào chất ngắn chứa motif ITIM.); CLPP (Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein Peptidaza Cơ chất Ty lạp thể Phân giải casein, Endopeptidaza Clp, EC 3.4.213.4.21.92, PRLTS3, Proteaza ClpAP Phụ thuộc vào ATP (E. Coli), ClpP (Gen đồng loài ClpP (Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein, Phụ thuộc vào ATP, Proteaza Phân giải casein, E. Coli), Gen đồng loài Cấu trúc siêu phân tử Phân giải proteaza, Phụ thuộc vào ATP, Peptidaza Phân giải casein ClpP (E. Coli), Gen đồng loài Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein Phụ thuộc ATP, Proteaza Phân giải casein ClpP (E. Coli), Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein của người, Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein, Proteaza ClpAP Phụ thuộc vào ATP, Cấu trúc siêu Phân tử phân giải protein Phụ thuộc vào ATP, Peptidaza Phân giải casein ClpP của Người, Gen đồng loài Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein, Phụ thuộc vào ATP, Peptidaza Phân giải casein ClpP, Gen đồng loài Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein, Phụ thuộc vào ATP, Proteaza Phân giải casein ClpP, Cấu trúc siêu phân tử Phân giải protein Proteaza Clp Phụ thuộc vào ATP giả định, Ty lạp thể; NP; COA-1; CPSF; CRIPTO (CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, yếu tố tăng trưởng được dẫn xuất từ u quái ác tính, số truy cập Genbank. NP_003203 hoặc NM_00321); Cw6; CXCR5 CXCR5 (thụ thể u bạch huyết Burkitt 1, thụ thể được liên hợp với protein G mà được hoạt hóa bởi chemokin CXCL13, hoạt động trong quá trình di chuyển bạch huyết bào và bảo vệ dịch thể, đóng một vai trò nhất định trong quá trình nhiễm HIV-2 và có thể là sự phát triển của AIDS, u bạch huyết, u tủy, và bệnh bạch cầu); 372 aa, pI: 8.54 MW: 41959

TM: 7 [P] Nhiễm sắc thể Gen: 11q23,3, số truy cập Genbank NP_001707.); CXORF61 CXORF61 - khung đọc hở 61 của nhiễm sắc thể X[Người khôn ngoan], Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001017978.1); xyclin D1 (CCND1, BCL1, PRAD1, D11S287E, u bạch huyết/CLL tế bào B 1, Protein U bạch huyết Tế bào B 1, Gen gây ung thư BCL-1, Gen gây ung thư PRAD1, Xyclin D1 (PRAD1: U tuyến cận giáp 1), Xyclin D1 Đặc hiệu đối với G1/S, U tuyến cận giáp 1 1, U21B31, Xyclin-D1 Đặc hiệu đối với G1/S, BCL-1; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_444284.1); Xyclin-A1 (CCNA1, CT146, Xyclin A1; GenBank: AAH36346.1); protein dung hợp dek-can; DKK1 (Chất Ức chế Con đường Truyền tín hiệu Dickkopf WNT 1, SK, hDkk-1, Gen đồng loài (Ếch có vuốt Châu Phi) Dickkopf 1, Gen đồng loài Dickkopf 1 (Ếch có vuốt Châu Phi), DKK-1,Gen đồng loài Dickkopf 1, Protein Liên quan đến Dickkopf-1, chất Giống Dickkopf-1,Protein Giống Dickkopf 1, Protein Liên quan đến Dickkopf 1, Dickkopf-1, Dkk-1; GenBank: AAQ89364.1); DR1 (Chất Điều Chất Điều hòa giảm của quá trình Phiên mã 1, Chất Liên kết TBP (Đồng Yếu tố Âm tính 2), Đồng Yếu tố Âm tính 2-Beta, Phosphoprotein Gắn liền với Protein Liên kết TATA, NC2, NC2-BETA, Protein Dr1, NC2-beta, Chất Điều Chất Điều hòa giảm của quá trình Phiên mã 1; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001929.1); DR13 (Phức hợp Tương thích Chính, nhóm II, DR Beta 1, HLA-DR1B, DRw10, DW2,2/DR2,2, SS1, DRB1, HLA-DRB, Kháng nguyên Tương thích mô HLA nhóm II, Chuỗi DR-1 Beta, Kháng nguyên Bạch cầu của Người DRB1, Kháng nguyên Bạch huyết bào DRB1, Kháng nguyên MHC Nhóm II, Chuỗi HLA-DR Beta 1 của MHC Nhóm II, Glycoprotein Bề mặt Tế bào HLA-DR-Beta của MHC Nhóm II, HLA-DRw10-Beta của MHC Nhóm II, DR-1, DR-12, DR-13, DR-14, DR-16, DR-4, DR-5, DR-7, DR-8, DR-9, DR1, DR12, DR13, DR14, DR16, DR4, DR5, DR7, DR8, DR9, DRw11, DRw8, HLA-DRB2, Dòng thuần P2-Beta-3, Kháng nguyên MHC Nhóm II DRB1*1, Kháng nguyên DRB1*10 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*11 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*12 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*13 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*14 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*15 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*16 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*3 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*4 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*7 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*8 MHC Nhóm II, Kháng nguyên DRB1*9 MHC Nhóm II; NP); E16 (E16 (LAT1, SLC7A5, số truy cập Genbank. NM_00348); EDAR (EDAR - tiền chất EDAR thành viên siêu họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u, Thụ thể EDA-A1; gen đồng loài Downless; thụ thể ectodysplasin-A; thụ thể loạn sản ngoại bì; thụ thể ectodysplasin giảm tiết mồ hôi

1, DL; ECTD10A; ECTD10B; ED1R; ED3; ED5; EDA-A1R; EDA1R; EDA3; HRM1 [Người khôn ngoan]; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_071731.1); EFTUD2 (Yếu tố kéo dài Tu chứa Miền liên kết GTP 2, Protein Yếu tố kéo dài Tu chứa Miền liên kết GTP 2, hSNU114, Gen đồng loài SNU114, Protein Đặc hiệu đối với SnRNP U5, 116 KDa, MFDGA, KIAA0031, 116 KD, Protein Đặc hiệu đối với SnRNP U5, Hợp phần Ribonucleoprotein Nhân Nhỏ U5 116 KDa, MFDM, SNRNP116, Snrp116, Snu114, U5-116KD, SNRP116, U5-116 KDa; GenBank: AAH02360,1); EGFR (Thụ thể Yếu tố Tăng trưởng Biểu bì, ERBB, Gen Tiền Ung thư C-ErbB-1, Thụ thể Protein-Tyrosin Kinaza ErbB-1, ERBB1, HER1, EC 2,7.10.1, Thụ thể Yếu tố Tăng trưởng Biểu bì (Gen đồng loài Gen ung thư Virut Bệnh bạch cầu Nguyên Hồng cầu Chim (V-Erb-B)), Gen đồng loài Gen ung thư Virut Bệnh bạch cầu Nguyên Hồng cầu (V-Erb-B) (Chim), PIG61, Gen đồng loài Gen ung thư Virut Bệnh bạch cầu Nguyên Hồng cầu Chim (V-Erb-B), Protein Ức chế sự Tăng trưởng của Tế bào 40, Protein Kích thích Hiện tượng Tăng sinh của Tế bào 61, mENA, EC 2,7.10; GenBank: AAH94761.1); EGFR-G719A ; EGFR-G719C; EGFR-G719S; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-S768I; EGFR-T790M; Yếu tố Kéo dài 2 (EEF2, Yếu tố Kéo dài Quá trình Dịch mã Tế bào có Nhân Thực 2, EF2, Polypeptidyl-TRNA Translocaza, EF-2, SCA26, EEF-2; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001952,1); ENAH (hMena) (Gen đồng loài được Kích hoạt (Ruồi giấm), MENA, của Động vật có vú được Kích hoạt, ENA, NDPP1, Protein Gen đồng loài được Kích hoạt; GenBank: AAH95481.1) – các kết quả chỉ dùng cho "ENAH" không phải "ENAH (hMena)"; EpCAM (Phân tử Kết dính Tế bào Biểu mô, M4S1, MIC18, Chất Tải nạp Tín hiệu Canxi Gắn liền với Khối u 1, TACSTD1, TROP1, Kháng nguyên Gắn liền với Canxinom tuyến, Glycoprotein Bề mặt Tế bào Trop-1, Glycoprotein Biểu mô 314, Protein Gắn liền với Khối u Dạ dày-Ruột Chính GA733-2, EGP314, KSA, DIAR5, HNPCC8, Kháng nguyên được Nhận diện Bởi Kháng thể Đơn dòng AUA1, EGP-2, EGP40, ESA, KS1/4, MK-1, Glycoprotein Biểu mô của Người-2, Hợp phần Màng, Nhiễm sắc thể 4, Chất đánh dấu Bề mặt (Glycoprotein 35kD), EGP, Ep-CAM, GA733-2, M1S2, Kháng nguyên CD326, Kháng nguyên Bề mặt Tế bào Biểu mô, hEGP314, Kháng nguyên KS 1/4, ACSTD1; GenBank: AAH14785.1); EphA3 (Thụ thể EPH A3, ETK1, ETK, TYRO4, HEK, Tyrosin Kinaza Giống Eph 1, Thụ thể Protein-Tyrosin Kinaza ETK1, EK4, Kinaza Giống EPH 4, EC 2,7.10.1, EPHA3, HEK4, Thụ thể Ephrin Loại-A 3, Kinaza Phôi thai của Người 1, Protein Tyrosin Kinaza TYRO4, hEK4, Kinaza Phôi thai của Người, Tyrosin-Protein

Kinaza TYRO4, EC 2,7.10; GenBank: AAH63282,1); EphB2R; Epiregulin (EREG, ER, proepiregulin; GenBank: AAI36405.1); ETBR (EDNRB, Thụ thể Endothelin Loại B, HSCR2, HSCR, Thụ thể Endothelin Loại Không Chọc lọc, ET-B, ET-BR, ETRB, ABCDS, WS4A, ETB, Thụ thể Endothelin B; NP); protein dung hợp ETV6-AML1; EZH2 (chất Tăng cường của Gen đồng loài Zeste 2 (Ruồi giấm), Lysin N-metylTransferaza 6, ENX-1, KMT6 EC 2,1.1.43, EZH1, WVS, Chất Tăng cường của Gen đồng loài Zeste 2 (Ruồi giấm), ENX1, EZH2b, KMT6A, WVS2, Histon-LysinN-MetylTransferaza EZH2, Chất Tăng cường của Gen đồng loài Zeste 2, EC 2,1.1; GenBank: AAH10858.1); FcRH1 (FCRL1, Chất Giống Thụ thể Fc 1, FCRH1, Gen đồng loài Thụ thể Fc 1, Protein Giống FcR 1, Protein Gắn liền với Quá trình Chuyển Đoạn Thụ thể Miễn dịch 5, IFGP1, IRTA5, hIFGP1, Protein Họ IFGP 1, CD307a, Protein Giống Thụ thể Fc 1, Thụ thể Fc Siêu Họ Globulin Miễn dịch, Gp42, FcRL1, Kháng nguyên CD307a; GenBank: AAH33690,1); FcRH2 (FCRL2, Chất Giống Thụ thể Fc 2, SPAP1, Protein Neo Móc Phosphataza Chứa Miền SH2 1, Gen đồng loài Thụ thể Fc 2, Protein Giống FcR 2, Protein Gắn liền với Quá trình Chuyển Đoạn Thụ thể Globulin Miễn dịch 4, FCRH2, IFGP4, IRTA4, Protein Họ IFGP 4, SPAP1A, SPAP1B, SPAP1C, CD307b, Protein Giống Thụ thể Fc 2, Protein Gắn liền với Quá trình Chuyển Đoạn Thụ thể Miễn dịch 4, Thụ thể Fc Siêu Họ Globulin Miễn dịch, Gp42, Protein Neo Móc Phosphataza Chứa Miền SH2 1, FcRL2, Kháng nguyên CD307b; GenBank: AAQ88497.1); FcRH5 (FCRL5, Chất Giống Thụ thể Fc 5, IRTA2, Gen đồng loài Thụ thể Fc 5, Protein Giống FcR 5, Protein Gắn liền với Quá trình Chuyển Đoạn Thụ thể Miễn dịch 2, BXMAS1, FCRH5, CD307, CD307e, PRO820, Protein Giống Thụ thể Fc 5, Chất Gắn liền với Quá trình Chuyển Đoạn Thụ thể Siêu Họ Globulin Miễn dịch 2 (IRTA2), FcRL5, Kháng nguyên CD307e; GenBank: AAI01070,1); FLT3-ITD; FN1(Fibronectin 1, Globulin Không tan được-Lạnh, FN, Yếu tố Kích thích Quá trình Di chuyển, CIG, FNZ, GFND2, LETS, ED-B, FINC, GFND, MSF, fibronectin; GenBank: AAI43764.1); G250 (MN, CAIX, Carbonic Anhydraza IX, Carbonic Dehydrataza, Protein Gắn liền với RCC G250, Carbonat Dehydrataza IX, Kháng nguyên Màng MN, Kháng nguyên Gắn liền với Canxinom Tế bào Thận G250, CA-IX, P54/58N, pMW1, Kháng nguyên Gắn liền với RCC G250, Carbonic Anhydraza 9; NP); - các kết quả biệt hiệu dùng cho "G250" không phải "G250 / MN / CAIX"; GAGE-1,2,8; GAGE-3,4,5,6,7; GDNF-Ra1 (thụ thể họ GDNF alpha 1; GFRA1; GDNFR; GDNFRA; RETL1; TRNR1; RET1L; GDNFR-alpha1; GFR-ALPHA-; U95847; BC014962; NM_145793 NM_005264); GEDA

(số truy cập Genbank AY26076); GFRA1 - thụ thể họ GDNF alpha-1; thụ thể GDNF alpha-1; GDNFR-alpha-1; GFR-alpha-1; phối tử RET 1; thụ thể yếu tố dinh dưỡng thần kinh liên quan đến TGF-beta 1 [Người khôn ngoan]; ProtKB/Swiss-Prot: P56159.2; glypican-3 (GPC3, Glypican 3, SDYS, Proteoglycan Glypican 3, Protein OCI-5 Ruột, GTR2-2, MXR7, SGBS1, DGSX, OCI-5. SGB, SGBS, Proteoglycan Heparan Sulphat, Glypican Được Tiết-3, OCI5; GenBank: AAH35972,1); GnTVf ; gp100 (PMEL, Protein Premelanosom, SILV, D12S53E, PMEL17, SIL,Protein Tế bào Melanin Pmel 17,Kháng nguyên Đặc hiệu đối với Dòng Tế bào MelaninGP100, Kháng nguyên ME20 Gắn liền với U hắc sắc tố, Gen đồng loài Protein Ổ Gen Bạc, ME20-M, ME20M, P1, P100, Chất Giống Bạc (Gen đồng loài Chuột), Gen đồng loài Bạc (Chuột), ME20, SI, Protein Tế bào Melanin Mel 17, Protein Tế bào MelaninPMEL,Protein Cơ chất Melanosom17, Gen đồng loài Bạc của Chuột Có; GenBank: AAC60634.1); GPC; GPNMB (Nmb Glycoprotein (Xuyên màng), NMB Glycoprotein, Protein Giống NMB Glycoprotein, osteoactivin, Glycoprotein Xuyên màng HGFIN, HGFIN, NMB, Glycoprotein Xuyên màng, NMB Glycoprotein Xuyên màng; GenBank: AAH32783,1); GPR172A (thụ thể được liên hợp với protein G 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); NP_078807.1; NM_024531.3); GPR19 (thụ thể được liên hợp với protein G 19; Mm.478; NP_006134.1; NM_006143,2); GPR54 (thụ thể KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR1; NP_115940,2; NM_032551.4); HAVCR1 (Thụ thể tế bào virut viêm gan A 1, Thành viên Họ Muxin Globulin miễn dịch Tế bào T 1, Phân tử Tổn thương Thận 1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1, Thụ thể Muxin Globulin miễn dịch Tế bào T 1, Protein Màng Tế bào T 1, HAVCR, HAVCR-1, Protein Miền Muxin Và Miền Globulin Miễn dịch Tế bào T 1, HAVcr-1, Protein Chứa Miền Muxin Và Globulin Miễn dịch Tế bào T 1; GenBank: AAH13325.1); HER2 (ERBB2, Gen đồng loài Gen Ung thư Virut Bệnh bạch cầu Nguyên Hồng cầu Chim V-Erb-B2 2, NGL, NEU, Gen đồng loài Gen Ung thư Được Dẫn xuất từ U Nguyên bào xốp/Thần kinh, Protein Hạch Bạch huyết Di căn Gen 19, Gen Tiền Ung thư C-ErbB-2, Gen Tiền Ung thư Neu, Thụ thể Bề mặt Tế bào Loại Tyrosin Kinaza HER2, MLN 19, p185erbB2, EC 2,7.10.1, Gen đồng loài Gen Ung thư Virut Bệnh bạch cầu Nguyên Hồng cầu Chim V-Erb-B2 2 (Gen đồng loài Gen Ung thư Được Dẫn xuất từ U Nguyên bào xốp/Thần kinh), CD340, HER-2, HER-2/neu, TKR1, C-Erb B2/Neu Protein, herstatin, Gen đồng loài Gen Ung thư Được Dẫn xuất từ U Nguyên bào xốp/U Nguyên bào Thần kinh, Thụ thể Protein-Tyrosin Kinaza ErbB-2, Gen đồng loài Gen Ung thư Virut Bệnh bạch cầu

Nguyên Hồng cầu V-Erb-B2 2, Gen đồng loài Gen Ung thư Được Dẫn xuất từ U Nguyên bào xốp/Thần kinh, MLN19, Kháng nguyên CD340, EC 2,7.10; NP); HER-2 / neu – biệt hiệu trên đây; HERV-K-MEL; HLA-DOB (cấu trúc siêu phân tử Beta của phân tử MHC nhóm II (kháng nguyên Ia) mà liên kết peptit và thể hiện chúng cho bạch huyết bào T CD4+); 273 aa, pI: 6.56, MW: 30820.TM: 1 [P] Nhiễm sắc thể Gen: 6p21.3, số truy cập Genbank NP_002111); hsp70-2 (HSPA2, Protein Sốc Nhiệt 70kDa 2, Protein Sốc Nhiệt 70kD 2, HSP70-3, Protein 70 KDa Liên quan đến Sốc Nhiệt 2, Protein 70 KDa Sốc Nhiệt 2; GenBank: AAD21815.1); IDO1 (Indoleamin 2,3-Dioxyaza 1, IDO, INDO, Indoleamin-Pyrol 2,3-Dioxyaza, IDO-1, Indoleamin-Pyrol 2,3 Dioxyaza, Indolamin 2,3 Dioxyaza, Indol 2,3 Dioxyaza, EC 1.13,11.52; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_002155.1); IGF2B3 ; IL13Ralpha2 (IL13RA2,Thụ thể Interleukin 13, Alpha 2, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 19, Protein Liên kết Interleukin-13, IL-13R-alpha-2, IL-13RA2, Cấu trúc Siêu Phân tử Thụ thể IL-13 Alpha-2, Cấu trúc Siêu Phân tử IL-13R Alpha-2, CD213A2, CT19, IL-13R, IL13BP, Protein Liên kết Interleukin 13, Chuỗi Thụ thể Interleukin 13 Alpha 2, Cấu trúc siêu phân tử Thụ thể Interleukin-13 Alpha-2, IL13R, Kháng nguyên CD213a2; NP); IL20Rα; carboxyl esteraza ở ruột; IRTA2 (biệt hiệu của FcRH5); Kallikrein 4 (KLK4, Peptidaza Liên quan đến Kallikrein 4, PRSS17, EMSP1, Proteinaza Serin Cơ chất Men Răng 1, Protein Giống Kallikrein 1, Proteaza Serin 17, KLK-L1, PSTS, AI2A1, Kallikrein 4 (Prostaza, Cơ chất Men Răng, Tuyến Tiền liệt), ARM1, EMSP, Thông điệp Được Điều hòa bởi Androgen 1, Proteaza Serin Cơ chất Men Răng 1, kallikrein, kallikrein-4, prostaza, EC 3.4.21.-, Prostaza, EC 3.4.21; GenBank: AAX30051.1); KIF20A (Thành viên Họ Kinesin 20A, RAB6KIFL, Chất Tương tác RAB6, chất Giống Kinesin (Rabkinesin6), Nguyên Phân a; LAGE-1; protein dung hợp LDLR-fucosyltransferazaAS; Lengsin (LGSN, Lengsin, Protein Thể Thủy tinh có Miền Glutamin Syntetaza, GLULD1, Protein Chứa Miền Glutamat-Amoniac Ligaza 1, LGS, Chất Chứa Miền Glutamat-Amoniac Ligaza (Glutamin Syntetaza) 1, Chất Chứa Miền Glutamat-Amoniac Ligaza (Glutamin Syntaza) 1, Chất Giống Glutamin Syntaza Thể Thủy tinh; GenBank: AAF61255.1); LGR5 (thụ thể 5 được liên hợp với protein G chứa trình tự lặp lại giàu leuxin; GPR49, GPR6; NP_003658.1; NM_003667,2; LY64 (kháng nguyên bạch huyết bào 64 (RP10, protein màng loại I của họ trình tự lặp lại giàu leuxin (LRR), điều hòa hiện tượng tự hủy và khả năng hoạt hóa tế bào B, hiện tượng mất chức năng liên quan đến hoạt tính bệnh tăng ở các bệnh nhân có bệnh ban đỏ luput toàn thân); 661 aa, pI: 6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] Nhiễm

sắc thể Gen: 5q12, số truy cập Genbank NP_005573.; Ly6E (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen E; Ly67,RIG-E,SCA-2,TSA-; NP_002337.1; NM_002346.2); Ly6G6D (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen G6D; Ly6-D, MEGT; NP_067079.2; NM_021246.2); LY6K (phức hợp kháng nguyên bạch huyết bào 6, ổ gen K; LY6K; HSJ001348; FLJ3522; NP_059997.3; NM_017527.3); Chất chứa miền LyPD1 - LY6/PLAUR 1, PHTS [Người khôn ngoan], GenBank: AAH17318.1); MAGE-A1 (Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 1 (Dẫn dắt Quá trình Biểu hiện Của Kháng nguyên MZ2-E, MAGE1, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A 1, MAGEA1, Kháng nguyên U hắc sắc tố MAGE-1, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 1, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố MZ2-E, Kháng nguyên MZ2-E, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.1, CT1.1, Kháng nguyên MAGE-1, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 1, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 1, MAGE1A; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_004979.3); MAGE-A10 (MAGEA10, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 10, MAGE10, Kháng nguyên MAGE-10, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 10, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.10, CT1.10, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 10, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 10; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001238757.1); MAGE-A12 (MAGEA12, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 12, MAGE12, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.12, CT1.12, Kháng nguyên MAGE12F, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 12, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 12, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 12, Kháng nguyên MAGE-12; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001159859.1); MAGE-A2 (MAGEA2, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 2, MAGE2, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.2, CT1.2, MAGEA2A, Kháng nguyên MAGE-2, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 2, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 2, Kháng nguyên U hắc sắc tố 2, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 2; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001269434.1); MAGE-A3 (MAGEA3, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 3, MAGE3, Kháng nguyên MAGE-3, Kháng nguyên MZ2-D, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 3, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.3, CT1.3, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 3, HIP8, HYPD, MAGEA6, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 3; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_005353,1); MAGE-A4 (MAGEA4, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 4, MAGE4, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 4, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.4,

CT1.4, Kháng nguyên MAGE-4, Kháng nguyên MAGE-41, Kháng nguyên MAGE-X2, MAGE4A, MAGE4B, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 4, MAGE-41, MAGE-X2, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 4; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001011550,1); MAGE-A6 (MAGEA6, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 6, MAGE6, Kháng nguyên MAGE-6, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 6, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.6, CT1.6, Kháng nguyên MAGE3B, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A 6, Thành viên 6, MAGE-3b, MAGE3B, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 6; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_787064.1); MAGE-A9 (MAGEA9, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ A, 9, MAGE9, Kháng nguyên MAGE-9, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố 9, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1.9, CT1.9, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 9, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Thành viên 9, MAGEA9A; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_005356.1); MAGE-C1 (MAGEC1, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ C, 1, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 7.1, CT7.1, Kháng nguyên MAGE-C1, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 7, Thành viên 1, CT7, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 7, Thành viên 1, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố C1; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_005453,2); MAGE-C2 (MAGEC2, Kháng nguyên U hắc sắc tố Họ C, 2, MAGEE1, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 10, CT10, HCA587, Kháng nguyên U hắc sắc tố, Họ E, 1, Kháng nguyên Gắn liền với Ung thư Biểu mô Tế bào Gan Đặc Hiệu đối với Bệnh Ung thư/Tinh hoàn 587, Kháng nguyên MAGE-C2, Kháng nguyên MAGE-E1, Kháng nguyên Ung thư Tế bào Gan 587, Kháng nguyên Gắn liền với U hắc sắc tố C2; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_057333,1); mammaglobin-A (SCGB2A2, Secretoglobin, Họ 2A, Thành viên 2, MGB1, Mammaglobin 1, UGB2, Mammaglobin A, mammaglobin-A, Mammaglobin-1, Secretoglobin Họ 2A Thành viên 2; NP); MART2 (HHAT, AxylTransferaza nhím Âu, SKI1, Kháng nguyên U hắc sắc tố Được Nhận biết bởi Các tế bào T 2, Protein nhím Âu Gầy 1, Skn, Kháng nguyên U hắc sắc tố Được Nhận biết bởi các tế bào T 2, Protein-xystein N-Palmitoyl Transferaza HHAT, EC 2.3,1.-; GenBank: AAH39071.1); M-CSF (CSF1, Yếu tố Kích thích Khuẩn lạc 1 (Đại thực bào), MCSF, CSF-1, lanimostim, Yếu tố Kích thích Khuẩn lạc Đại thực bào 1, Lanimostim; GenBank: AAH21117.1); MCSP (SMCP, Protein Giàu Xystein Gắn liền với Ty lạp thể Tinh trùng, MCS, Selenoprotein Nang Ty lạp thể, HSMCSGEN1, Protein Giàu Xystein Gắn liền với Ty lạp thể Tinh trùng; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_109588.2);

XAGE-1b/GAGED2a; WT1 (Khối u Wilms 1, WAGR, GUD, WIT-2, WT33, Miền Đầu tận cùng AminCủa EWS, NPHS4, Ba Ngón tay Kẽm Cuối cùng Của Miền Liên kết ADN Của WT1, AWT1, Protein Khối u Wilms, EWS-WT1; GenBank: AAB33443,1); VEGF; Tyrosinaza (TYR; OCAIA; OCA1A; Tyrosinaza; SHEP; NP_000363,1; NM_000372.4; GenBank: AAB60319.1); TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, kênh cation điện thế phụ thuộc thụ thể tạm thời, phân họ M, thành viên 4, số truy cập Genbank. NM_01763); TRP2-INT2; TRP-2 ; TRP-1 / gp75 (Protein Liên quan đến Tyrosinaza 1, 5,6-Dihydroxyindol-2-Axit CarboxylicOxidaza, CAS2, CATB, TYRP, OCA3, Catalaza B, b-PROTEIN, Glycoprotein 75, EC 1.14.18., Kháng nguyên U hắc sắc tố Gp75, TYRP1, TRP, TYRRP, TRP1, SHEP11, DHICA Oxidaza, EC 1.14.18, GP75, EC 1.14.18.1; Triosephosphat isomeraza (Triosephosphat isomeraza 1, TPID, Trioza-phosphat isomeraza, HEL-S-49, TIM, Protein Tiết Mào tinh hoàn Li 49, TPI, Triosephosphat Isomeraza, EC 5.3.1.1; TRAG-3 (Thành viên Họ CSAG 2, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 24, CSAG3B, Thành viên 2, Thành viên Họ CSAG 3B, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 24 Thành viên 2, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 24.2, Protein Gen 2/3 Gắn liền với Sacôm Sụn, Protein Gen 3 Gắn liền với và Kháng Taxol, Chất Giống Protein Gen 2/3 Gắn liền với Sacôm Sụn, CT24.2,Gen Gắn liền với và Kháng Taxol 3, TRAG-3, CSAG3A, TRAG3;); TMEM46 (gen đồng loài shisa 2 (Ếch có vuốt Châu Phi); SHISA; NP_001007539.1; NM_001007538.1; TMEM118 (protein giống ngón tay RING, xuyên màng 2; RNFT2; FLJ1462; NP_001103373,1; NM_001109903,1; TMEFF1 (protein xuyên màng có chất giống EGF và hai miền giống follistatin 1; Tomoregulin-; H7365; C9orf2; C9ORF2; U19878; X83961; NM_080655; NM_003692; TGF-betaRII (TGFBR2, Yếu tố Tăng trưởng Biến nạp, Thụ thể Beta II (70/80kDa), TGFbeta-RII, MFS2, tbetaR-II, TGFR-2, Thụ thể TGF-Beta Loại IIB, Thụ thể TGF-Beta Loại II, Thụ thể TGF-Beta Loại 2, EC 2.7.11.30, Yếu tố Tăng trưởng Biến nạpThụ thể Beta Loại IIC, AAT3, TbetaR-II, Yếu tố Tăng trưởng Biến nạp, Thụ thể Beta II (70-80kD), Thụ thể TGF-Beta Loại II, FAA3, Yếu tố Tăng trưởng Biến nạp-Thụ thể Beta Loại II, LDS1B, HNPCC6, LDS2B, LDS2, RIIC, EC 2.7.11, TAAD2; TENB2 (TMEFF2, tomoregulin, TPEF, HPP1, TR, proteoglycan xuyên màng giả định, liên quan đến họ EGF/heregulin của yếu tố tăng trưởng và follistatin); 374 aa, số Truy cập NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; NCBI Gene: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; số truy cập Genbank AF179274; AY358907, CAF85723, CQ782436; TAG-2;

TAG-1 (Contactin 2 (Axon), TAG-1, AXT, Phân tử Kết dính Tế bào Axonin-1, TAX, Contactin 2 (được Biểu hiện tạm thời), TAX1, Contactin-2, Glycoprotein Axon TAG-1, Glycoprotein Axon được Biểu hiện Tạm thời, Glycoprotein Axon Tạm thời, Axonin-1, TAX-1, TAG1, FAME5; PRF: 444868); protein dung hợp SYT-SSX1 hoặc protein dung hợp SYT-SSX2; survivin; STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen gắn liền với bệnh ung thư tuyến tiền liệt 1, protein gắn liền với bệnh ung thư tuyến tiền liệt 1, kháng nguyên biểu mô xuyên màng sáu lần của tuyến tiền liệt 2, protein tuyến tiền liệt xuyên màng sáu lần, số truy cập Genbank. AF45513; STEAP1 (kháng nguyên biểu mô xuyên màng sáu lần của tuyến tiền liệt, số truy cập Genbank. NM_01244; SSX-4; SSX-2 (SSX2, Sacôm Hoạt dịch, X Điểm đứt 2, X Điểm đứt 2, SSX, X Điểm đứt 2B, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 5.2, Chất Liên quan đến Nhiễm sắc thể X 2, Kháng nguyên Khối u HOM-MEL-40, CT5.2, HD21, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 5, HOM-MEL-40, Dạng đồng đẳng B, Họ Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 5 thành viên 2a, thành viên 2a, Protein SSX2, Chất Liên quan đến Nhiễm sắc thể X sacôm, sacôm, Hoạt dịch 2, Điểm đứt hoạt dịch, Sacôm Hoạt dịch X 2B, Sacôm Hoạt dịch, SSX2A; Sp17; SOX10 (SRY (Vùng Quyết định Giới tính Y)-hộp 10, chuột, PCWH, DOM, WS4, WS2E, WS4C, Phì Kết tràng Trội, chuột, Gen đồng loài của Người Của, Phì Kết tràng Trội, Gen HMG-Hộp 10 Liên quan đến SRY, Gen đồng loài của Người Của, Yếu tố phiên mã SOX-10; GenBank: CAG30470,1); SNRPD1 (Ribonucleoprotein Nhân Nhỏ D1, Ribonucleoprotein Nhân Nhỏ D1, Polypeptit 16kDa, Polypeptit (16kD), SNRPD, HsT2456, Sm-D1, SMD1, Tự kháng nguyên Sm-D, Gen giả Polypeptit Ribonucleoprotein Nhân Nhỏ D1 16kDa, Protein Lõi SnRNP D1, Ribonucleoprotein Nhân Nhỏ Sm D1; SLC35D3 (Họ Mang Chất tan 35, thành viên D3, FRCL1, Protein Giống Dạng Kết nối Tua 1, bA55K22.3, Frc, Chất Giống Tua 1, Họ Mang Chất tan 35 Thành viên D3; NCBI GenBank: NC_000006.11 NC_018917,2 NT_025741,16); SIRT2 (Sirtuin 2, Deaxetylaza Sirtuin Phụ thuộc vào NAD-2, SIRL2, Chất Điều hòa Thông tin Câm 2, Gen đồng loài Protein Điều hòa SIR2 2, Protein Liên quan đến Sir2 Loại 2, Protein Giống SIR2 2, Sirtuin Loại 2, Sirtuin (Gen đồng loài Điều hòa Thông tin Loại Ghép cặp Câm 2) 2 (Nấm men S.Cerevisiae), Sirtuin-2, Sirtuin (Chất Điều hòa Thông tin Loại Ghép cặp Câm 2, Nấm men S.Cerevisiae, Gen đồng loài) 2, EC 3,5.1., SIR2; GenBank: AAK51133,1); Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaphorin 5b Hlog, miền sema, bảy đơn vị lặp lại

thrombospondin(loại 1 và chất giống loại 1), miền xuyên màng (TM) và miền bào chất ngắn, (semaphorin) 5B, số truy cập Genbank. AB04087; secernin 1 (SCRN1, SES1, KIAA0193, secerin-1; GenBank: EAL24458.1); SAGE (SAGE1, Kháng nguyên Sacôm 1, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 14, CT14, Kháng nguyên Khối u Giả định; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_061136.2); RU2AS (KAAG1, Kháng nguyên Gắn liền với Thận 1, RU2AS, Protein Gen Đối nghĩa RU2, Kháng nguyên Gắn liền với Thận 1; GenBank: AAF23613,1); RNF43 - Tiền chất E3 ubiquitin-protein ligaza RNF43 [Người khôn ngoan], RNF124; URCC; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_060233,3; RhoC (RGS5 (Chất Điều hòa Của quá trình Truyền tín hiệu Protein G 5, MSTP032, Chất Điều hòa Của quá trình Truyền tín hiệu Protein G 5, MSTP092, MST092, MSTP106, MST106, MSTP129, MST129; GenBank: AAB84001.1); RET (gen tiền ung thư ret; MEN2A; HSCR1; MEN2B; MTC1; PTC; CDHF12; Hs.168114; RET51; RET-ELE; NP_066124.1; NM_020975.4); RBAF600 (UBR4, N-Recognin Hợp phần Ubiquitin Protein Ligaza E3 4, Ngón tay Kẽm, UBR1 Loại 1, ZUBR1, E3 Ubiquitin-Protein Ligaza UBR4, RBAF600, Yếu tố Gắn liền với Protein U nguyên bào võng mạc 600 KDa, Protein Loại UBR1 Ngón tay Kẽm 1, EC 6.3.2., N-recognin-4, KIAA0462, p600, EC 6.3.2, KIAA1307; GenBank: AAL83880,1); RAGE-1 (MOK, Protein Kinaza MOK, Kháng nguyên Khối u Thận, RAGE, Kinaza Xếp chồng MAPK/MAK/MRK, Kháng nguyên Khối u Thận 1, Kháng nguyên Canxinom Tế bào Thận, RAGE-1, EC 2.7.11.22, RAGE1; UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UQ07.1); RAB38 / NY-MEL-1 (RAB38, NY-MEL-1, RAB38, Thành viên Họ Gen Ung thư RAS, Kháng nguyên U hắc sắc tố NY-MEL-1, Protein Liên kết GTP Liên quan đến Rab, Protein Liên quan đến Ras Rab-38, rrGTPbp; GenBank: AAH15808.1); PTPRK (DJ480J14.2,1 (Protein Tyrosin Phosphataza, Loại Thụ thể, K R-PTP-KAPA, Protein Tyrosin Phosphataza Kapa , Protein Tyrosin Phosphataza Kapa), Protein Tyrosin Phosphataza, Loại Thụ thể, K, Protein-Tyrosin phosphataza Kapa, Protein-Tyrosin phosphataza, Loại Thụ thể, Kapa, R-PTP-kapa, Tyrosin-Protein phosphataza Kapa Loại Thụ thể, EC 3.1.3.48, PTPK; GenBank: AAI44514.1); PSMA; PSCA hlg(2700050C12Rik, C530008O16Rik, ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12, gen ADN bổ trợ RIKEN 2700050C12, số truy cập Genbank. AY358628); PSCA (tiền chất kháng nguyên tế bào gốc tuyến tiền liệt, số truy cập Genbank. AJ29743; PRDX5 (Peroxiredoxin 5, EC 1.11.1.15, TPx Type VI, B166, Enzym chống oxy hóa B166, HEL-S-55, 2D-Page Spot 71B Mô Gan, PMP20, Enzym Chống oxy hóa Peroxisom, PRDX6, Thioredoxin Peroxidaza PMP20, PRXV, AOEB166, Protein Tiết Mào tinh hoàn

Li 55, Chất đồng ức chế Alu 1, Peroxiredoxin-5, Ty lạp thể, Peroxiredoxin V, prx-V, Thioredoxin Reductaza, Prx-V, ACR1, Chất đồng ức chế Alu, PLP; GenBank: CAG33484.1); PRAME (Kháng nguyên Được Biểu hiện một cách Ưu tiên trong U hắc sắc tố, Kháng nguyên Được Biểu hiện một cách Ưu tiênCủa U hắc sắc tố, MAPE, OIP-4, OIPA, CT130, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 130, Kháng nguyên U hắc sắc tố Được Biểu hiện một cách Ưu tiênTrongKhối u, Protein Tương tác Opa 4, Protein Tương tác Opa OIP4; GenBank: CAG30435.1); protein dung hợp pml-RARalpha; PMEL17 (gen đồng loài bạc; SILV; D12S53E; PMEL17; SI; SIL); ME20; gp10 BC001414; BT007202; M32295; M77348; NM_006928; PBF (ZNF395, Protein Ngón tay Kẽm 395, PRF-1, Protein Liên kết Vùng Điều hòa Gen HD, điều hòa bệnh Huntington, Protein Liên kết Vùng 2, Protein 2, Yếu tố Điều hòa Virut gây u nhú 1, Yếu tố Điều hòa HD 2, Yếu tố Điều hòa Virut gây u nhú, PRF1, HDBP-2, Si-1-8-14, HDBP2, Protein Liên kết Vùng Điều hòa Gen Bệnh Huntington 2, HDRF-2, Yếu tố Điều hòa Virut gây u nhú PRF-1, PBF; GenBank: AAH01237.1); PAX5 (Hộp được Ghép cặp 5, Gen Chuyển vị Hộp được Ghép cặp 5, BSAP, Protein Hộp được Ghép cặp Pax-5, Chất Hoạt hóa Đặc hiệu đối với Dòng Tế bào B, Gen Miền được Ghép cặp 5, Gen Hộp được Ghép cặp 5 (Protein Chất Hoạt hóa Đặc hiệu đối với Dòng Tế bào B), Yếu tố Phiên mã Đặc hiệu đối với Tế bào B, Gen Hộp được Ghép cặp 5 (Chất Hoạt hóa Đặc hiệu đối với Dòng Tế bào B); PAP (REG3A, Chất được Dẫn xuất từ Tiểu đảo Tái tạo 3 Alpha, INGAP, PAP-H, Protein Tụy Gan-Ruột, PBBCGF, Peptit Tiền Tiểu đảo của Người, REG-III, Protein Gắn liền với Viêm tụy 1, Reg3, Reg III-Alpha, canxinom gan-ruột-tụy, Protein được Dẫn xuất từ Tiểu đảo Tái tạo III-Alpha, Yếu tố Tăng trưởng Tế bào Beta Tụy, HIP, Protein Tương đồng PAP, HIP/PAP, Protein Kích thích Hiện tượng Tăng sinh 34, PAP1, Protein Kích thích Hiện tượng Tăng sinh 42, REG-3-alpha, Protein được Dẫn xuất từ Tiểu đảo Tái tạo 3-Alpha, Protein Gắn liền với Viêm tụy; GenBank: AAH36776.1); p53 (TP53, Protein Khối u P53, TPR53, P53, Kháng nguyên Khối u Tế bào P53, Kháng nguyên NY-CO-13, Protein Khối u Đột biến 53, Phosphoprotein P53, Chất ức chế Khối u P53, BCC7, Protein Liên quan đến Quá trình Biến nạp 53, LFS1, Protein Khối u 53, Hội chứng Li-Fraumeni, Chất ức chế Khối u P53; P2X5 (kênh ion có cổng phối tử P2X thụ thể tiết purin 5, một kênh ion được tạo cổng bởi ATP ngoại bào, có thể là liên quan đến quá trình dẫn truyền synap và quá trình hình thành thần kinh, sự thiếu hụt may góp phần vào sinh lý bệnh học về sự bất ổn định cơ bức niệu vô căn); 422 aa), pI: 7.63, MW: 47206 TM: 1 [P] Nhiễm sắc thể Gen: 17p13,3, số truy cập Genbank

NP_002552.; OGT (Transferaza N-axetylglucosamin (GlcNAc) được Liên kết vào O, Cấu trúc siêu phân tử O-GlcNAc Transferaza P110, Transferaza N-axetylglucosamin (GlcNAc) được Liên kết vào O (UDP-N-Axetylglucosamin:Polypeptit-N-Axetylglucosaminyl Transferaza, Cấu trúc siêu phân tử UDP-N-Axetylglucosamin--peptit N-axetylglucosaminylTransferaza 110 KDa, UDP-N-Axetylglucosamin:Polypeptit-N-Axetylglucosaminyl Transferaza, Uridinediphospho-N-Axetylglucosamin:Polypeptit Beta-N-axetylglucosaminyl Transferaza, Cấu trúc siêu phân tử O-GlcNAc Transferaza P110, EC 2.4.1.255, Cấu trúc siêu phân tử Transferaza N-axetylglucosamin được liên kết vào O 110 KDa, EC 2.4.1, HRNT1, EC 2.4.1.186, O-GLCNAC; GenBank: AAH38180,1); OA1 (QTL Viêm xương-khớp 1, OASD; GenBank: CAA88742,1); NY-ESO-1/LAGE-2 (Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1B, CTAG1B, NY-ESO-1, LAGE-2, ESO1, CTAG1, CTAG, LAGE2B, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 1, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư Tự sinh miễn dịch NY-ESO-1, Kháng nguyên bệnh Ung thư 3, Kháng nguyên Tinh hoàn/Bệnh Ung thư 6.1, Canxinom Tế bào Sừng Thực quản New York 1, Thành viên Họ Kháng nguyên L 2, LAGE2, CT6.1, LAGE2A; GenBank: AAI30365.1); NY-BR-1 (ANKRD30A, Miền Lặp lại Ankyrin 30A, Kháng nguyên Bệnh Ung thư vú NY-BR-1, Kháng nguyên Bệnh Ung thư vú được Xác định về Huyết thanh học NY-BR-1, Protein Chứa Miền Lặp lại Ankyrin 30A; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_443723,2); N-ras (NRAS, Gen đồng loài Gen Ung thư Virut RAS U Nguyên bào Thần kinh (V-Ras), NRAS1, Protein Biến nạp N-Ras, GTPaza NRas, ALPS4, Protein N-Ras Phần 4, NS6, Gen đồng loài gen Ung thư, HRAS1; GenBank: AAH05219.1); NFYC (Yếu tố Phiên mã Nhân Y, gama, HAP5, HSM, Cấu trúc siêu phân tử C Yếu tố Phiên mã Nhân Y, Chất hoạt chuyển HSM-1/2, Cấu trúc siêu phân tử C Yếu tố Liên kết CCAAT, NF-YC, Cấu trúc siêu phân tử gama Yếu tố Liên kết phiên mã CCAAT, Cấu trúc siêu phân tử C Protein Liên kết ADN Hộp CAAT, Cấu trúc siêu phân tử Lớn 2A Yếu tố Phiên mã Histon H1, CBFC, Cấu trúc siêu phân tử gama Yếu tố Phiên mã Nhân Y, CBF-C, Chất hoạt chuyển HSM-1, H1TF2A, Yếu tố phiên mã NF-Y, cấu trúc siêu phân tử C; neo-PAP (PAPOLG, Poly(A) Polymeaza gama, Neo-Poly(A) Polymeaza, Polymeaza Poly(A) NhânGama, Polynucleotit AdenylylTransferaza Gama, Enzym Adenyl hóa 3' SRP ARN/Pap2, PAP-gama, Neo-PAP, Enzym Adenyl hóa 3' SRP ARN, PAP2, EC 2,7.7.19, PAPG; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_075045.2); NCA (CEACAM6, số truy cập Genbank. M1872); Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, họ mang chất tan 34 (natri phosphat), thành viên 2, chất vận chuyển

phosphat phụ thuộc vào natri loại II 3b, số truy cập Genbank. NM_00642); Myosin nhóm I; MUM-3; MUM-2 (TRAPPC1, Phức hợp Hạt Protein Vận chuyển 1, BET5, Gen đồng loài BET5, MUM2, U hắc sắc tố bị Đột biến Khắp nơi 2, Protein Bệnh Đa u tủy 2, Cấu trúc siêu phân tử Phức hợp Hạt Protein Vận chuyển 1; MUM-1f; Muxin (MUC1, Muxin 1, Chất Gắn liền với Bề mặt Tế bào, PEMT, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, Bệnh Thận Nang Tủy 1 (Di truyền theo tính Trội), ADMCKD1, Muxin 1, xuyên màng, CD227, kháng nguyên Gắn liền với Canxinom vú DF3, MAM6, Kháng nguyên bệnh ung thư 15-3, MCD, Muxin Gắn liền với Canxinom, MCKD, Krebs Von Den Lungen-6, MUC-1/SEC, Muxin Tiết niệu có tính Phản ứng với Lạc, MUC1/ZD, Kháng nguyên Màng Biểu mô Gắn liền với Khối u, Kháng nguyên DF3, Muxin Gắn liền với Khối u, episialin, EMA, Kháng nguyên H23, H23AG, Mucin-1, KL-6, Muxin Biểu mô Gắn liền với Khối u, MUC-1, Episialin, PEM, Kháng nguyên CD227; UniProtKB/Swiss-Prot: P15941.3); MUC5AC (Muxin 5AC, Chất tạo Gel/Dịch nhầy dạng Oligome, Muxin Khí quản-Phổi MUC5, TBM, Muxin 5, các phân nhóm phụ A Và C, Khí quản-Phổi/Dạ dày, leB, Muxin Dạ dày, Muxin 5AC, Gen giả tạo Gel/Dịch nhầy dạng Oligome, Kháng nguyên Nhóm Máu Lewis B, LeB, Glycoprotein Khí đạo Chính, MUC-5AC, Muxin-5 Phân nhóm AC, Khí quản-Phổi; MUC1 (Muxin 1, Chất Gắn liền với Bề mặt Tế bào, PEMT, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, Bệnh Thận Nang Tủy 1 (Di truyền theo tính Trội), ADMCKD1, Muxin 1, xuyên màng, CD227, kháng nguyên Gắn liền với Canxinom vú DF3, MAM6, Kháng nguyên Bệnh Ung thư 15-3, MCD, Muxin Gắn liền với Canxinom, MCKD, Krebs Von Den Lungen-6, MUC-1/SEC, Muxin Tiết niệu có tính Phản ứng với Lạc, MUC-1/X, Muxin Biểu mô Đa hình, MUC1/ZD, Kháng nguyên Màng Biểu mô Gắn liền với Khối u, Kháng nguyên DF3, Muxin Gắn liền với Khối u, episialin, EMA, Kháng nguyên H23, H23AG, Muxin-1, KL-6, Muxin Biểu mô Gắn liền với Khối u, MUC-1, Episialin, PEM, Kháng nguyên CD227; MSG783 (RNF124, protein giả thuyết FLJ20315, số truy cập Genbank. NM—01776; MRP4 - dạng đồng đẳng 3 protein 4 gắn liền với hiện tượng kháng đa thuốc, MOAT-B; MOATB [Người khôn ngoan]; Trình tự Tham chiếu NCBI: NP_001288758.1; MPF (MPF, MSLN, SMR, yếu tố tăng cường tế bào nhân khổng lồ, mesothelin, số truy cập Genbank NM_00582 ; MMP-7 (MMP7, matrilysin, MPSL1, matrin, Proteinaza Kim loại Cơ chất 7 (Matrilysin, Tử cung), Matrilysin Tử cung, Proteinaza Kim loại Cơ chất-7, EC 3,4.24.23, Pump-1 Proteaza, Matrin, Proteinaza Kim loại Tử cung, PUMP1, MMP-7, EC 3,4.24, PUMP-1; GenBank: AAC37543,1); MMP-2 (MMP2, Peptidaza Kim loại Cơ chất 2 (Gelatinaza A,

Gelatinaza 72kDa, Colagenaza Loại IV 72kDa), MONA, CLG4A, Proteinaza Kim loại Cơ chất 2 (Gelatinaza A, Gelatinaza 72kD, Colagenaza Loại IV 72kD), CLG4, Gelatinaza 72kDa, Colagenaza Loại IV 72kDa), Proteinaza Kim loại Cơ chất-2, MMP-II, Gelatinaza 72 KDa, Colagenaza Loại IV-A, MMP-2, Proteinaza Kim loại Cơ chất-II, TBE-1, Gelatinaza Bạch cầu Trung tính, EC 3.4.24.24, EC 3.4.24; GenBank: AAH02576.1); và Meloe.

Ví dụ, trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết CD20 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 557-560, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 561-564. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết FcRH5 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 565-568, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 569-572. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được

chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết HER2 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 549-552, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 553-556. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết HER2 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 597-600, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong

số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 601-604. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết HER2 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 605-608, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 609-612. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, nhưđược sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết LYPD1 bao gồm ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nặng FR-H1, FR-H2, FR-H3, và FR-H4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 573-576, và/hoặc ít nhất một (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các vùng khung chuỗi nhẹ FR-L1, FR-L2, FR-L3, và FR-L4 lần lượt bao gồm các trình tự của các SEQ ID NO: 577-580. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, như 40G5c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như

được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao

gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít

nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2

có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường

hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 14, như 38E4v3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 15, như 38E4v4, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90%

(ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít

nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16, như 38E4v5, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm

trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể

có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR)

được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR)

được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2

có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%)

với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 12, như 38E4v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự

của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22, như 38E4c, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà

liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VLbao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VLbao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong

một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1v1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm

trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VLbao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 27; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28, như UCHT1vM1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36, như SP34v52, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit

amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví

dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42, như 41D9a, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm

trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48, như 13A3.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2

có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%)

với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54, như 30A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với,

hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 59; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60, như 30A1.v2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66, như h21A9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít

nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2

có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường

hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 71; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72, như 21B2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78, như 125A1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90%

(ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít

nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 83; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84, như 72H6, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD33 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm

trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể

có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 89; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90, như 19B1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 95; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96, như 71H7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 101; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102, như 14C7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 107; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 108, như 127B3, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với,

hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 113; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 114, như 18F12, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà

liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất

trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 119; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 120, như 27H5-1, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong

một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 125; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 126, như 39B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1

bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 131; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 132, như 40D2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b). .

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 635; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 636, như 43H8, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit

amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít

nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b)

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 137; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, như 79B7, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền

VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin

SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b)

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 143; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 144, như 95A2, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự

axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1, YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến

(HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b)

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 149; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 150, như 118G9, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Trong một trường hợp khác, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit

amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162, như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900). Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD20 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b), như được sở hữu bởi kháng thể kháng CD20, 2H7.v16 (được mô tả trong tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 7,799,900).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 167; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 168, như được sở hữu bởi kháng thể kháng FcRH5, 1G7. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào FcRH5 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng

nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 268; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 269; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 173; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 174, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, hu4D5. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 270; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 271; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào

HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 585; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 586, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 2C4. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 593; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 594; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 591; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 592, như được sở hữu bởi kháng thể kháng HER2, 7C2. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào HER2 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 595; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 596; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 179; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 180, như được sở hữu bởi kháng thể kháng LYPD1,YWO.49.H6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LYPD1 có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 272; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 273; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b).

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6G6D.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-

H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào PMEL17.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào LY6E.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD19.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD33.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD22.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79A.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào CD79B.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào EDAR.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào GFRA1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào MRP4.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET. Miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 617; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 618, như được sở hữu bởi kháng thể kháng RET, 41205.v6. Trong một số trường hợp, miền liên kết thứ hai mà liên kết vào RET có thể, ví dụ, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 629; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90% (ví dụ, độ đồng nhất trình tự ít nhất 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%) với, hoặc trình tự của, SEQ ID NO: 630; hoặc (c) miền VH như ở (a) và miền VL như ở (b)

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ

ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào Steap1.

Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 có miền liên kết thứ nhất bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vùng siêu biến (HVR) được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 155; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 156, như Rab17, có thể có miền liên kết thứ hai mà liên kết vào TenB2.

Theo một số phương án, cũng có thể sử dụng các kháng thể song đặc hiệu để khoanh vùng các chất gây độc tế bào vào các tế bào mà biểu hiện kháng nguyên khối u, như kháng nguyên khối u được liệt kê trong bảng 1 (ví dụ, CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1, hoặc TenB2). Cũng có thể điều chế các kháng thể song đặc hiệu ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ hoặc đoạn kháng thể.

Các kỹ thuật tạo kháng thể đa đặc hiệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồng biểu hiện tái tổ hợp hai cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng của globulin miễn dịch có các tính đặc hiệu khác nhau (xem Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, và Traunecker et al., *EMBO J.*10: 3655 (1991)), và thao tác kỹ thuật "chốt-trong-lỗ" (ví dụ, xem tài liệu: Bằng sáng chế số 5,731,168). Phương pháp thao tác kỹ thuật "chốt-trong-lỗ" các kháng thể đa đặc hiệu có thể được sử dụng để tạo cánh thứ nhất chứa chốt và cánh thứ hai chứa lỗ mà chốt của cánh thứ nhất có thể liên kết vào. Chốt của các kháng thể đa đặc hiệu theo sáng chế có thể là cánh kháng CD3 theo một phương án. Theo cách khác, chốt của các kháng thể đa đặc hiệu theo sáng chế có thể là cánh kháng nguyên/cánh kháng đích theo một phương án. Lỗ của các kháng thể đa đặc hiệu theo sáng chế có thể là cánh kháng CD3 theo một phương án. Theo cách khác, lỗ của các kháng thể đa đặc hiệu theo sáng chế có thể là cánh kháng nguyên/cánh kháng đích theo một phương án. Các kháng thể đa đặc hiệu cũng có thể được thao tác kỹ thuật bằng cách sử dụng công nghệ trao đổi chéo globulin miễn dịch (còn được gọi là trao đổi miền Fab hoặc dạng thức CrossMab) (ví dụ, xem tài liệu: WO2009/080253; Schaefer et al.,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011)). Cũng có thể tạo ra các kháng thể đa đặc hiệu bằng cách thao tác kỹ thuật hiệu ứng

lái tĩnh điện dùng để tạo ra các phân tử dạng heterodime Fc của kháng thể (WO 2009/089004A1); liên kết chéo hai kháng thể hoặc đoạn kháng thể trở lên (ví dụ, xem tài liệu: Bằng sáng chế Mỹ số 4,676,980, và Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); bằng cách sử dụng khóa kéo leuxin để mang lại các kháng thể song đặc hiệu (ví dụ, xem tài liệu: Kostelnyet al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); sử dụng công nghệ "song thể" để tạo ra các đoạn kháng thể song đặc hiệu (ví dụ, xem tài liệu: Hollinger et al.,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); và sử dụng dime Fv chuỗi đơn (sFv)(ví dụ, xem tài liệu: Gruber et al.,*J. Immunol.*,152:5368 (1994)); và điều chế các kháng thể tam đặc hiệu như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Tutt et al.*J. Immunol.*147: 60 (1991).

Các kháng thể được thao tác kỹ thuật có ba vị trí liên kết kháng nguyên chức năng trở lên, bao gồm "các kháng thể Octopus", cũng nằm trong bản mô tả này (ví dụ, xem tài liệu: US 2006/0025576A1).

Các kháng thể, hoặc các đoạn kháng thể của chúng, còn có thể bao gồm "FAb Tác động Kép" hay "DAF" bao gồm vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết vào CD3 cũng như kháng nguyên khác nhau, khác (ví dụ, phân tử sinh học thứ hai) (ví dụ, xem tài liệu:US 2008/0069820).

7. Các biến thể kháng thể

Theo các phương án nhất định, các biến thể trình tự axit amin của các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) được dự liệu. Ví dụ, có thể là thích hợp khi cải thiện ái lực liên kết và/hoặc các thuộc tính sinh học khác của kháng thể này. Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể có thể được điều chế bằng cách đưa các dạng cải biến thích hợp vào trình tự nucleotit mã hóa kháng thể này, hoặc bằng phương pháp tổng hợp peptit. Các dạng cải biến như vậy bao gồm, ví dụ, các dạng xóa bỏ khỏi, và/hoặc các dạng chèn vào và/hoặc các dạng thay thế các gốc trong phạm vi các trình tự axit amin của kháng thể. Dạng kết hợp bất kỳ của dạng xóa bỏ, dạng chèn, và dạng thay thế có thể được tạo ra để đạt tới cấu trúc cuối cùng, với điều kiện là cấu trúc cuối cùng này sở hữu các đặc tính mong muốn, ví dụ, khả năng liên kết kháng nguyên.

a. Các biến thể dạng thay thế, dạng chèn và dạng xóa bỏ

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các biến thể kháng thể có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin. Các vị trí đang được quan tâm để gây đột biến dạng thay thế bao gồm các HVR và các FR. Các dạng thay thế kiểu bảo toàn được thể hiện ở bảng 2 dưới tiêu đề "các dạng thay thế được ưu tiên". Nhiều thay đổi đáng kể hơn được đề xuất trong bảng 2 dưới tiêu đề "các dạng thay thế làm ví dụ", và như được mô tả thêm dưới đây liên quan đến các nhóm chuỗi bên axit amin. Các dạng thay thế axit amin có thể được đưa vào kháng thể đang được quan tâm và các sản phẩm này được sàng lọc để có được hoạt tính mong muốn, ví dụ, tính liên kết kháng nguyên được giữ lại/cải thiện, tính sinh miễn dịch giảm bớt, hoặc CDC hoặc ADCC được cải thiện.

Bảng 2. Các dạng thay thế axit amin được ưu tiên và làm ví dụ

Gốc ban đầu	Các dạng thay thế làm ví dụ	Các dạng thay thế được ưu tiên
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; Norleuxin	Leu
Leu (L)	Norleuxin; 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)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe

Gốc ban đầu	Các dạng thay thế làm ví dụ	Các dạng thay thế được ưu tiên
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleuxin	Leu

Các axit amin có thể được chia nhóm theo các thuộc tính chuỗi bên chung:

(1) kỵ nước: Norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) ưa nước trung tính: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) có tính axit: Asp, Glu;

(4) có tính bazơ: His, Lys, Arg;

(5) các gốc ảnh hưởng đến hướng chuỗi: Gly, Pro;

(6) thơm: Trp, Tyr, Phe.

Các dạng thay thế kiểu không bảo toàn sẽ dẫn đến sự trao đổi thành viên của một nhóm trong số các nhóm này cho một nhóm khác.

Một loại biến thể dạng thay thế liên quan đến việc thay thế một hoặc nhiều gốc vùng siêu biến của kháng thể mẹ (*ví dụ*. kháng thể được nhân tính hóa hoặc kháng thể của người). Nhìn chung, (các) biến thể thu được được chọn lựa để nghiên cứu thêm sẽ có các dạng cải biến (ví dụ, các dạng cải thiện) về các thuộc tính sinh học nhất định (ví dụ, ái lực tăng, tính sinh miễn dịch giảm) so với kháng thể mẹ và/hoặc sẽ có các thuộc tính sinh học nhất định về cơ bản được giữ lại của kháng thể mẹ. Một biến thể dạng thay thế làm ví dụ là kháng thể được làm trưởng thành về ái lực, kháng thể này có thể được tạo ra một cách thuận tiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các kỹ thuật làm trưởng thành về ái lực dựa vào sự thể hiện thể thực khuẩn như những kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này. Nói một cách vắn gọn, một hoặc nhiều gốc HVR được gây đột biến và các kháng thể biến thể được thể hiện trên thể thực khuẩn và được sàng lọc để có được một hoạt tính sinh học cụ thể (ví dụ, ái lực liên kết).

Các dạng thay đổi (ví dụ, các dạng thay thế) có thể được tạo ra ở các HVR, ví dụ, để cải thiện ái lực kháng thể. Các dạng thay đổi như vậy có thể được tạo ra ở "các điểm nóng" của HVR tức là, các gốc được mã hóa bởi các codon mà trải qua quá trình đột biến ở tần suất cao trong suốt quá trình làm trưởng thànhtế bào cơ thể (ví dụ, xem tài liệu: Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), và/hoặc các gốc mà tiếp xúc với kháng nguyên, với biến thể thu được VH hoặc VL được kiểm tra về ái lực liên kết. Quá

trình làm trưởng thành ái lực bằng cách kiến tạo và tái chọn lựa từ các thư viện thứ cấp đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Hoogenboomet al. trong *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)Theo một số phương án của quá trình làm trưởng thành ái lực, tính đa dạng được đưa vào các gen biến đổi được chọn cho quá trình làm trưởng thành bằng phương pháp bất kỳ trong số một loạt phương pháp (ví dụ, kỹ thuật PCR tạo lỗi ngẫu nhiên, xáo trộn chuỗi, hoặc gây đột biến định hướng bằng oligonucleotit). Sau đó, thư viện thứ cấp được tạo ra. Sau đó, thư viện này được sàng lọc để nhận diện các biến thể kháng thể bất kỳ có ái lực mong muốn. Một phương pháp khác để đưa tính đa dạng vào bao gồm các phương pháp định hướng bằng HVR, mà trong đó một vài gốc HVR (ví dụ, 4-6 gốc một lần) được lấy ngẫu nhiên. Các gốc HVR liên quan đến khả năng liên kết kháng nguyên có thể được nhận diện một cách cụ thể, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp tạo đột biến nhờ quét vào alanin hoặc lập mô hình. Cụ thể, CDR-H3 và CDR-L3 thường được hướng đích.

Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế, các dạng chèn, hoặc các dạng xóa bỏ có thể xảy ra trong phạm vi một hoặc nhiều HVR với điều kiện là dạng thay đổi như vậy về cơ bản không làm giảm khả năng của kháng thể trong việc liên kết kháng nguyên. Ví dụ, các dạng thay đổi kiểu bảo toàn (ví dụ, các dạng thay thế kiểu bảo toàn như được đề xuất trong bản mô tả này) mà về cơ bản không làm giảm ái lực liên kết có thể được tạo ra trong các HVR. Các dạng thay đổi như vậy có thể, ví dụ, nằm ngoài các gốc tiếp xúc kháng nguyên trong các HVR. Theo các phương án nhất định về các trình tự VH và VL biến thể được đề xuất trên đây, mỗi HVR hoặc là không thay đổi, hoặc chứa không vượt quá một, hai hoặc ba dạng thay thế axit amin.

Một phương pháp hữu ích dùng cho việc nhận diện các gốc hoặc các vùng của kháng thể mà có thể được hướng đích để gây đột biến được gọi là "phương pháp gây đột biến nhờ quét vào alanin" như được mô tả bởi tài liệu: Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. Theo phương pháp này, gốc hoặc nhóm gồm các gốc đích (ví dụ, các gốc mang điện như arg, asp, his, lys, và glu) được nhận diện và được thay thế bằng một axit amin trung tính hoặc axit amin mang điện tích âm (ví dụ, alanin hoặc polyalanin) để xác định xem liệu sự tương tác của kháng thể với kháng nguyên có bị ảnh hưởng đến không. Các dạng thay thế khác nữa có thể được đưa vào ở các vị trí axit amin thể hiện tính nhạy cảm chức năng đối với các dạng thay thế ban đầu.Ngoài ra hoặc theo cách khác, cấu trúc tinh thể của phức hợp kháng nguyên-kháng thể để nhận diện các điểm tiếp xúc giữa kháng

thể và kháng nguyên. Các gốc tiếp xúc và các gốc lân cận như vậy có thể được hướng đích hoặc được loại trừ trong vai trò là ứng viên đối với dạng thay thế. Các biến thể có thể được sàng lọc để xác định xem liệu chúng có chứa các thuộc tính mong muốn hay không.

Các dạng chèn trình tự axit amin bao gồm các dạng dung hợp đầu tận cùng amin và/hoặc đầu tận cùng carboxyl về độ dài nằm trong khoảng từ một gốc đến các polypeptit chứa một trăm gốc trở lên, cũng như các dạng chèn nội trình tự của một gốc axit amin đơn lẻ hoặc nhiều gốc axit amin. Các ví dụ về các dạng chèn đầu tận cùng bao gồm kháng thể có gốc methionyl đầu tận cùng N. Các biến thể dạng chèn khác của phân tử kháng thể bao gồm dạng dung hợp vào đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của kháng thể đến enzym (ví dụ đối với ADEPT) hoặc polypeptit mà làm tăng chu kỳ bán hủy huyết thanh của kháng thể.

b. Các biến thể glycosyl hóa

Theo các phương án nhất định, các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) có thể được thay đổi để làm tăng hoặc làm giảm mức độ mà tại mức độ đó kháng thể được glycosyl hóa. Việc bổ sung hoặc xóa bỏ các vị trí glycosyl hóa đối với kháng thể kháng CD3 theo sáng chế có thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa được tạo ra hoặc được loại bỏ.

Trong trường hợp kháng thể này bao gồm vùng Fc, thì carbohydrat được gắn kết vào đó có thể được thay đổi. Các kháng thể nguyên thể được tạo ra bởi các tế bào động vật có vú thông thường bao gồm oligosacarit cấu trúc anten kép, mạch nhánh mà nhìn chung được gắn kết bởi một liên kết N vào Asn297 của miền CH2 của vùng Fc. ví dụ, xem tài liệu: Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). Oligosacarit này có thể bao gồm các carbohydrat khác nhau, ví dụ, manoza, N-axetyl glucosamin (GlcNAc), galactoza, và axit sialic, cũng như fucoza được gắn kết vào GlcNAc trong "thân" của oligosacarit cấu trúc anten kép. Theo một số phương án, các dạng cải biến oligosacarit trong kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra để tạo các biến thể kháng thể có các thuộc tính được cải thiện nhất định.

Theo một phương án, các biến thể kháng thể kháng CD3 được đề xuất có cấu trúc carbohydrat mà thiếu fucoza được gắn kết (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) vào vùng Fc. ví dụ, lượng fucoza trong kháng thể như vậy có thể là từ 1% đến 80%, từ 1% đến 65%, từ 5% đến 65% hoặc từ 20% đến 40%. Lượng fucoza được xác định bằng cách tính toán lượng fucoza trung bình trong chuỗi đường ở Asn297, so với tổng lượng của tất cả các cấu trúc glyco được gắn kết với Asn 297 (ví dụ, các cấu trúc manoza phức hợp, lai và cao) như được đo bằng phép đo phổ khối MALDI-TOF, theo mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2008/077546, ví dụ. Asn297 dùng để chỉ gốc asparagin nằm tại khoảng vị trí 297 ở vùng Fc (cách đánh số EU về các gốc vùng Fc); tuy nhiên, Asn297 cũng có thể nằm tại khoảng ± 3 axit amin phía đầu hoặc phía cuối nguồn của vị trí 297, tức là, nằm trong khoảng các vị trí 294 đến 300, do các thay đổi trình tự phụ ở các kháng thể. Các biến thể fucosyl hóa như vậy có thể có chức năng ADCC được cải thiện. ví dụ, xem tài liệu: các Công bố đơn Sáng chế Mỹ số US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Các ví dụ về các công bố liên quan đến các biến thể kháng thể "được khử fucosyl" hoặc "thiếu hụt fucoza" bao gồm: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Các ví dụ về các dòng tế bào có khả năng sản xuất các kháng thể được khử fucosyl bao gồm các tế bào Lec13 CHO thiếu hụt về khả năng fucosyl hóa protein (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; và Công bố đơn quốc tế số WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, cụ thể là ở Ví dụ 11), và các dòng tế bào khuyết thiếu, như gen alpha-1,6-fucosyltransferaza, *FUT8,* các tế bào CHO khuyết thiếu(ví dụ, xem tài liệu: Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); và Công bố đơn quốc tế số WO2003/085107).

Các biến thể kháng thể kháng CD3 còn được cung cấp thêm các oligosacarit chia đôi, ví dụ như, mà trong đó oligosacarit cấu trúc anten kép được gắn kết vào vùng Fc của kháng thể được chia đôi bởi GlcNAc. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có mức fucosyl được giảm và/hoặc chức năng ADCC được cải thiện. Các ví dụ về các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn quốc tế số WO 2003/011878 (Jean-Mairet

et al.); Bằng sáng chế Mỹ Số 6,602,684 (Umana et al.); và US 2005/0123546 (Umana *et al.*). Các biến thể kháng thể có ít nhất một gốc galactoza trong oligosacarit được gắn kết vào vùng Fc cũng được đề xuất. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có chức năng CDC được cải thiện. Các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn quốc tế số WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); và WO 1999/22764 (Raju, S.).

c. Các biến thể vùng Fc

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều dạng cải biến axit amin có thể được đưa vào vùng Fc của kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như kháng thể TDB theo sáng chế hoặc biến thể của nó), nhờ đó tạo ra biến thể vùng Fc(ví dụ, xem tài liệu: US 2012/0251531).Biến thể vùng Fc có thể bao gồm trình tự vùng Fc của người (ví dụ, vùng Fc của IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 của người) bao gồm dạng cải biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế) ở một hoặc nhiều vị trí axit amin.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự liệu biến thể kháng thể kháng CD3 mà sở hữu một số, nhưng không phải tất cả các chức năng tác động, mà những chức năng này làm cho biến thể đó trở thành ứng viên thích hợp cho các ứng dụng mà trong đó chu kỳ bán hủy của kháng thể *in vivo* là quan trọng còn một số chức năng tác động nhất định (như bổ thể và ADCC) là không cần thiết hoặc có hại. Các thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* và/hoặc *in vivo* có thể được thực hiện để xác nhận mức giảm/mức tiêu tan hoạt tính CDC và/hoặc hoạt tính ADCC. Ví dụ, các thử nghiệm liên kết thụ thể Fc (FcR) có thể được thực hiện để đảm bảo rằng kháng thể này thiếu khả năng liên kết FcγR (do đó chắc chắn là thiếu hoạt tính ADCC), nhưng giữ lại khả năng liên kết FcRn. Các tế bào sơ cấp dùng để điều hòa ADCC, các tế bào NK, biểu hiện chỉ FcγRIII , trong khi đó các bạch cầu đơn nhân to biểu hiện FcγRI, FcγRII và FcγRIII. Sự biểu hiện FcR trên các tế bào tạo máu được tóm tắt trong bảng 3 ở trang 464 thuộc tài liệu: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Các ví dụ không hạn chế về các thử nghiệm *in vitro* để đánh giá hoạt tính ADCC của phân tử đang được quan tâm được mô tả trong Bằng Sáng chế Mỹ Số 5,500,362 (ví dụ, xem tài liệu: Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) và Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (xem

tài liệu: Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). Theo cách khác, các phương pháp thử nghiệm không có hoạt tính phóng xạ có thể được sử dụng (ví dụ, xem tài liệu: thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ ACTI™ dùng cho phép đo đếm tế bào theo dòng chảy (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; và thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Các tế bào tác động hữu ích cho các thử nghiệm như vậy bao gồm các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell-PBMC) và các tế bào tiêu diệt tự nhiên (Natural Killer-NK). Ngoài ra hoặc theo cách khác, hoạt tính ADCC của phân tử đang được quan tâm có thể được đánh giá *in vivo*, ví dụ, ở mô hình động vật như mô hình được bộc lộ trong tài liệu: Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*95:652-656 (1998). Các thử nghiệm liên kết C1q cũng có thể được thực hiện để xác nhận rằng kháng thể không thể liên kết C1q và do đó thiếu hoạt tính CDC. ví dụ, xem tài liệu: phương pháp ELISA liên kết C3c và C1q trong Công bố đơn quốc tế số WO 2006/029879 và WO 2005/100402. Để đánh giá quá trình hoạt hóa bổ thể, có thể thực hiện thử nghiệm CDC (ví dụ, xem tài liệu: Gazzano-Santoro *et al.J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al.*Blood.* 101:1045-1052 (2003); và Cragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood.* 103:2738-2743 (2004)). Các biện pháp xác định khả năng liên kết FcRn và độ thanh thải/chu kỳ bán hủy *in vivo* cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem tài liệu: Petkova, S.B. et al.*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

Các kháng thể có chức năng tác động được làm giảm bao gồm những loại có dạng thay thế của một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc 238, 265, 269, 270, 297, 327 và 329 (các Bằng Sáng chế Mỹ số 6,737,056 và 8,219,149). Các thể đột biến Fc như vậy bao gồm các thể đột biến Fc có các dạng thay thế ở hai vị trí trở lên trong số các vị trí axit amin 265, 269, 270, 297 và 327, bao gồm cái gọi là thể đột biến Fc "DANA" có dạng thay thế các gốc 265 và 297 thành alanin (Bằng sáng chế Mỹ Số 7,332,581và 8,219,149).

Theo các phương án nhất định, prolin ở vị trí 329 của vùng Fc loại hoang dại của người trong kháng thể này được thế bằng glyxin hoặc arginin hoặc một gốc axit amin đủ lớn để phá hủy cấu trúc nhiều lớp prolin bên trong mặt phân giới thụ thể Fc/Fc.gama. mà được tạo thành giữa prolin 329 của Fc và các gốc tryptophan Trp 87 và Trp 110 của FcgRIII (Sondermann et al.: Nature 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). Theo các phương án nhất định, kháng thể bao gồm dạng thay thế ít nhất một axit amin khác nữa này. Theo một phương án, dạng thay thế axit amin khác nữa này là S228P, E233P, L234A, L235A, L235E,

N297A, N297D, hoặc P331S, và còn theo một phương án khác, dạng thay thế ít nhất một axit amin khác nữa này là L234A và L235A của vùng Fc của IgG1 của người hoặc S228P và L235E của vùng Fc của IgG4 của người (ví dụ, xem tài liệu: US 2012/0251531), và còn theo một phương án khác, dạng thay thế ít nhất một axit amin khác nữa này là L234A và L235A và P329G thuộc vùng Fc của IgG1 của người.

Các biến thể kháng thể nhất định có mức liên kết vào các FcR được cải thiện hoặc giảm bớt được mô tả.(ví dụ, xem tài liệu:Bằng sáng chế Mỹ số 6,737,056; Công bố đơn quốc tế số WO 2004/056312, và Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

Theo các phương án nhất định, biến thể kháng thể bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin mà cải thiện ADCC, ví dụ, các dạng thay thế ở các vị trí 298, 333, và/hoặc 334 của vùng Fc (cách đánh số các gốc của Châu Âu).

Theo một số phương án, các dạng thay đổi được tạo ra ở vùng Fc mà đem lại khả năng liên kết C1q được thay đổi (tức là, được cải thiện hoặc giảm bớt) và/hoặc độc tính tế bào phụ thuộc vào bổ thể (Complement Dependent Cytotoxicity-CDC), ví dụ, như được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,194,551, Công bố đơn quốc tế số WO 99/51642, và Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

Các kháng thể có thời gian bán hủy được tăng lên và khả năng liên kết vào thụ thể Fc mới sinh (FcRn) được cải thiện, mà thụ thểFc mới sinh này chịu trách nhiệm chuyển các IgG của người mẹ đến bào thai (Guyer et al., *J. Immunol.*117:587 (1976) và Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994)), được mô tả trong tài liệu: US2005/0014934A1 (Hinton et al.). Các kháng thể đó bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế trong đó mà cải thiện khả năng liên kết vùng Fc vào FcRn. Các biến thể Fc như vậy bao gồm những loại có các dạng thay thế ở một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 hoặc 434, ví dụ, dạng thay thế vùng Fc gốc 434 (Bằng sáng chế Mỹ Số 7,371,826).

Xem thêm Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); Bằng sáng chế Mỹ số 5,648,260; Bằng sáng chế Mỹ số 5,624,821; và Công bố đơn quốc tế số WO 94/29351 liên quan đến các ví dụ khác về các biến thể vùng Fc.

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng CD3 (ví dụ, kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu) bao gồm vùng Fc chứa đột biến N297G. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm đột biến N297G chứa cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất

bao gồm sáu HVR sau đây: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 5; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 6; và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm sáu HVR sau đây:(a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 162.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm đột biến N297G chứa cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 này bao gồm đột biến N297G bao gồm một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng, trong đó một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng này được chọn lựa từ miền CH1 thứ nhất ($CH1_1$), miền CH2 thứ nhất ($CH2_1$), miền CH3 thứ nhất ($CH3_1$), miền CH1 thứ hai ($CH1_2$), miền CH2 thứ hai ($CH2_2$), và miền CH3 thứ hai ($CH3_2$). Trong một số trường hợp, ít nhất một trong số một hoặc nhiều miền ổn định của chuỗi nặng được ghép cặp với một miền ổn định của chuỗi nặng khác. Trong một số trường hợp, các miền $CH3_1$ và $CH3_2$ thì mỗi miền bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang trong miền $CH3_1$ lần lượt là có thể đặt vào được trong khoang hoặc chỗ lồi trong miền $CH3_2$. Trong một số trường hợp, các miền $CH3_1$ và $CH3_2$ gặp ở mặt phân giới giữa chỗ lồi và khoang đã nêu. Trong một số trường hợp, các miền $CH2_1$ và $CH2_2$ thì mỗi miền bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang trong miền $CH2_1$ lần lượt là có thể đặt vào được trong khoang hoặc chỗ lồi trong miền $CH2_2$. Trong các trường hợp khác, các miền $CH2_1$ và $CH2_2$ gặp ở mặt phân giới giữa chỗ lồi và khoang đã nêu. Trong một số trường hợp, kháng thể kháng CD3 này là kháng thể IgG1.

Theo các phương án khác, kháng thể kháng CD3 này bao gồm đột biến N297G bao gồm cánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 267, trong đó (a) cánh kháng CD3 bao gồm các đột biến dạng thay thế T366S, L368A, Y407V và N297G và (b) cánh kháng CD20 bao gồm các đột biến dạng thay thế T366W và N297G.

d. Các biến thể kháng thể được thao tác kỹ thuật xystein

Theo các phương án nhất định, có thể là thích hợp khi tạo ra các kháng thể được thao tác kỹ thuật xystein, ví dụ, "thioMAb", mà trong đó một hoặc nhiều gốc của kháng thể được thế bằng các gốc xystein. Theo các phương án cụ thể, các gốc được thế xảy ra ở các vị trí có thể tiếp cận được của kháng thể. Bằng cách thay thế các gốc đó bằng xystein, các nhóm thiol có tính phản ứng nhờ đó được đặt ở các vị trí có thể tiếp cận được của kháng thể và có thể được sử dụng để tiếp hợp kháng thể với các gốc khác, như các gốc thuốc hoặc các gốc thuốc-liên kết, để tạo ra thể tiếp hợp miễn dịch, như được mô tả thêm trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều gốc bất kỳ trong số các gốc dưới đây có thể được thế bằng xystein: V205 (phương pháp đánh giá Kabat) của chuỗi nhẹ; A118 (cách đánh số Châu Âu) của chuỗi nặng; và S400 (cách đánh số Châu Âu) của vùng Fc của chuỗi nặng. Các kháng thể được thao tác kỹ thuật xystein có thể được tạo ra như được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế Mỹ số 7,521,541.

e. Các dẫn xuất kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như kháng thể TDB theo sáng chế hoặc biến thể của nó) được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cải biến thêm để chứa các gốc không có protein bổ sung mà đã biết trong lĩnh vực này và dễ tìm. Các gốc thích hợp để tạo dẫn xuất kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyme tan được trong nước. Các ví dụ không hạn chế về các polyme tan được trong nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), các copolyme etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinyl, polyvinyl

pyrolidon, poly-1, 3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, copolyme etylen/anhydrit maleic, các axit polyamin (hoặc các homopolyme hoặc các copolyme ngẫu nhiên), và dextran hoặc poly(n-vinyl pyrolidon)polyetylen glycol, các homopolyme propropylen glycol, các co-polyme prolypropylen oxit/etylen oxit, các polyol đã được polyoxyetyl hóa (ví dụ, glyxerol), rượu polyvinyl, và các hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol propionaldehyt có thể có nhiều ưu điểm trong việc sản xuất do độ ổn định của nó trong nước. Polyme có thể có trọng lượng phân tử bất kỳ, và có thể có dạng mạch nhánh hoặc không nhánh. Số polyme được gắn kết vào kháng thể có thể thay đổi, và nếu nhiều hơn một polyme được gắn kết, thì chúng có thể là cùng một số phân tử hoặc các phân tử khác nhau. Nhìn chung, số polyme và/hoặc loại polyme được sử dụng để tạo dẫn xuất có thể được xác định dựa vàonhiều cân nhắc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuộc tính hoặc chức năng cụ thể của kháng thể cần được cải thiện, không phụ thuộc vào việc dẫn xuất kháng thể sẽ được sử dụng trong liệu pháp trong các tình trạng đã được xác định, v.v...

Theo một phương án khác, các thể tiếp hợp của kháng thể và gốc không có protein mà có thể được gia nhiệt một cách chọn lọc bằng cách tiếp xúc với bức xạ được đề xuất. Theo một phương án, gốc không có protein là ống nano cacbon (Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). Sự bức xạ có thể có bước sóng bất kỳ, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bước sóng mà không gây hại cho các tế bào thông thường, nhưng gia nhiệt gốc không có protein đến một nhiệt độ mà tại nhiệt độ này các tế bào gần với gốc không có protein-kháng thể bị tiêu diệt.

B. Các phương pháp tái tổ hợp và các chế phẩm

Các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp và các chế phẩm, ví dụ, như được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ số 4,816,567. Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit nucleic đã được phân lập mã hóa kháng thể kháng CD3 được mô tả trong bản mô tả này. Axit nucleic như vậy có thể mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL và/hoặc trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể (ví dụ, các chuỗi nhẹ và/hoặc nặng của kháng thể). Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều vectơ (ví dụ, vectơ biểu hiện) bao gồm axit nucleic như vậy. Theo một phương án khác,

sáng chế đề xuất tế bào chủ bao gồm axit nucleic như vậy. Theo một phương án như vậy, tế bào chủ bao gồm (ví dụ, đã được biến nạp bằng): (1) vectơ bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể, hoặc (2) vectơ thứ nhất bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và vectơ thứ hai bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể. Theo một phương án, tế bào chủ là nhân thực, ví dụ, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào bạch huyết bào (ví dụ, tế bào Y0, NS0, Sp20). Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể kháng CD3, trong đó phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ bao gồm axit nucleic mã hóa kháng thể này, như được đề xuất trên đây, trong các điều kiện thích hợp cho sự biểu hiện kháng thể, và tùy ý thu hồi kháng thể từ tế bào chủ (hoặc môi trường nuôi cấy tế bào chủ).

Đối với việc sản xuất tái tổ hợp kháng thể kháng CD3, axit nucleic mã hóa kháng thể, ví dụ, như được mô tả trên đây, được phân lập và được chèn vào một hoặc nhiều vectơ để tạo dòng thuần thêm và/hoặc biểu hiện ở tế bào chủ. Axit nucleic như vậy có thể dễ dàng được phân lập và được giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng các mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng liên kết đặc hiệu vào các gen mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể).

Các tế bào chủ thích hợp để tạo dòng hoặc biểu hiện các vectơ mã hóa kháng thể bao gồm các tế bào nhân sơ hoặc nhân thực được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các kháng thể có thể được tạo ra ở vi khuẩn, cụ thể là khi sự glycosyl hoá và chức năng tác động của Fc là không cần thiết. Về sự biểu hiện của các đoạn kháng thể và các polypeptit ở vi khuẩn, ví dụ, xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 5,648,237, 5,789,199, và 5,840,523.(xem thêm Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), trang 245-254, mô tả quá trình biểu hiện các đoạn kháng thể ở *E. coli*.) sau khi biểu hiện, kháng thể có thể được phân lập từ bột nhão chứa tế bào vi khuẩn trong phần tan được và có thể được tinh chế thêm.

Ngoài các loài sinh vật nhân sơ, các loài vi sinh vật nhân thực như các chủng nấm sợi hoặc nấm men là các vật chủ tạo dòng thuần hoặc biểu hiện thích hợp cho các vectơ mã hóa kháng thể, bao gồm các chủng nấm sợi và nấm men mà các con đường glycosyl của chúng đã "được nhân tính hóa", dẫn đến sự sản xuất kháng thể có kiểu glycosyl hóa

của người một phần hoặc hoàn toàn. Xem tài liệu: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), và Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

Các tế bào chủ thích hợp cho sự biểu hiện kháng thể đã được glycosyl hóa cũng được dẫn xuất từ các sinh vật đa tế bào (các loài động vật không xương sống và có xương sống). Các ví dụ về các tế bào của động vật không xương sống bao gồm các tế bào thực vật và tế bào côn trùng. Nhiều chủng baculovirus đã được nhận diện mà có thể được sử dụng chung với các tế bào côn trùng, cụ thể là đối với quá trình biến nạp các tế bào *Spodoptera frugiperda*.

Nhiều môi trường nuôi cấy các tế bào thực vật cũng có thể được sử dụng làm các vật chủ. Ví dụ, xem tài liệu:các Bằng sáng chế Mỹ Số 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, và 6,417,429 (công nghệ PLANTIBODIES™ dùng để sản xuất các kháng thể ở các loài thực vật chuyển gen).

Các tế bào của động vật có xương sống cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Ví dụ, các dòng tế bào của động vật có vú mà được làm thích nghi để tăng trưởng trong huyền phù có thể là hữu ích. Các ví dụ khác về các dòng tế bào vật chủ ở động vật có vú hữu ích là dòng CV1 ở thận khỉ được biến nạp bằng SV40 (COS-7); dòng tế bào thận phôi thai của người (293 hoặc các tế bào 293 như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); các tế bào thận chuột túi má mới sinh (BHK); các tế bào Sertoli của chuột (tế bào TM4 như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); các tế bào thận của khỉ (CV1); các tế bào thận của khỉ xanh ở châu Phi (VERO-76); các tế bào canxinom cổ tử cung của người (HELA); các tế bào thận của chó (MDCK; các tế bào gan chuột buffalo (BRL 3A); các tế bào phổi của người (W138); các tế bào gan của người (Hep G2); các tế bào khối u vú của chuột (MMT 060562); các tế bào TRI, như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); tế bào MRC 5; và tế bào FS4. Các dòng tế bào vật chủ ở động vật có vú hữu ích khác bao gồm các tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), trong đó có các tế bào DHFR$^-$ CHO (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); và các dòng tế bào u tủy như Y0, NS0 và Sp2/0. Để tìm hiểu về một số dòng tế bào vật chủ của động vật có vú thích hợp để sản xuất kháng thể, ví dụ, xem tài liệu: Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Tập 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), trang 255-268 (2003).

C. Các thử nghiệm

Các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) được đề xuất trong bản mô tả này có thể được nhận diện, được sàng lọc về, hoặc được xác định đặc điểm về các thuộc tính vật lý/hóa học của chúng và/hoặc các hoạt tính sinh học bằng các thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

1. Các thử nghiệm liên kết và các thử nghiệm khác

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính liên kết kháng nguyên của nó, ví dụ, bằng các phương pháp đã biết như ELISA, phương pháp thấm tách phương Tây, v.v...

Theo một khía cạnh khác, các thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng để nhận diện kháng thể mà cạnh tranh với kháng thể kháng CD3 theo sáng chế để liên kết vào CD3.

Trong một thử nghiệm cạnh tranh làm ví dụ, CD3 bất động được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được đánh dấu thứ nhất mà liên kết vào CD3 và kháng thể không được đánh dấu thứ hai mà được kiểm tra về khả năng của nó trong việc cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết vào CD3. Kháng thể thứ hai có thể có mặt trong dịch nổi ở trên chứa tế bào lai. Trong vai trò là mẫu đối chứng, CD3 bất động được ủ trong dung dịch chứa kháng thể được đánh dấu thứ nhất nhưng không chứa kháng thể không được đánh dấu thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất vào CD3, lượng dư kháng thể không được liên kết được loại bỏ, và lượng chất đánh dấu gắn liền với CD3 bất động được đo. Nếu lượng chất đánh dấu gắn liền với CD3 bất động được làm giảm về cơ bản trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì, điều đó cho thấy rằng kháng thể thứ hai đang cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết vào CD3. Ví dụ, xem tài liệu: Harlow and Lane(1988) *Antibodies:A Laboratory Manual*. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

2. Các thử nghiệm hoạt tính

Theo một khía cạnh, các thử nghiệm được đề xuất để nhận diện các kháng thể kháng CD3 của nó có hoạt tính sinh học. Hoạt tính sinh học có thể bao gồm, ví dụ, khả năng liên kết vào CD3 (ví dụ, CD3 trên bề mặt của tế bào T), hoặc đoạn peptit của nó, hoặc *in vivo*,

in vitro, hoặc *ex vivo*. Trong trường hợp kháng thể kháng CD3 đa đặc hiệu (ví dụ, song đặc hiệu) theo sáng chế (ví dụ, kháng thể TDB có một cánh kháng CD3 và một cánh mà nhận biết phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u), hoạt tính sinh học còn có thể bao gồm, ví dụ, sự hoạt hóa tế bào tác động (ví dụ, sự hoạt hóa tế bào T (ví dụ, tế bào T CD8+ và/hoặc tế bào T CD4+)), sự phát triển quần thể tế bào tác động (tức là, sự tăng về số tế bào T), sự giảm quần thể tế bào đích (tức là, sự giảm quần thể các tế bào biểu hiện phân tử sinh học thứ hai trên các bề mặt tế bào của chúng), và/hoặc sự tiêu diệt tế bào đích. Các kháng thể có hoạt tính sinh học *in vivo* và/hoặc *in vitro* như vậy được đề xuất. Theo các phương án nhất định, kháng thể theo sáng chế được kiểm tra về hoạt tính sinh học như vậy, như được mô tả chi tiết ở phần các ví dụ dưới đây trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hoạt tính bao gồm khả năng hỗ trợ sự tiêu diệt tế bào B và/hoặc sự hoạt hóa các tế bào T gây độc tế bào. Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng CD3 hướng đích đến chất kháng tế bào B theo sáng chế (như TDB kháng CD20) được kiểm tra về khả năng tiêu diệt tế bào B này và/hoặc khả năng hoạt hóa tác dụng gây độc tế bào do hoạt tính sinh học của tế bào T bằng một phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là phần các ví dụ. Theo một số phương án về một thử nghiệm bất kỳ trong số các thử nghiệm hoạt tính này,PBMC có thể được phân lập từ máu toàn phần của đối tượng cho khỏe mạnh bằng phương pháp tách Ficoll. Cụ thể, máu của người có thể được thu gom trong bơm tiêm được phủ heparin, và PBMC được phân lập bằng cách sử dụng phương pháp tách Leucosep và Ficoll Paque Plus. Nếu cần thiết, tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ có thể được tách bằng các bộ kit Miltenyi theo các hướng dẫn của nhà sản xuất.

Ngoài ra, các tế bào có thể được rửa trong môi trường RPMI chứa 10% FBS, có bổ sung GlutaMax, penixilin & streptomyxin, và ~0,2 triệu tế bào được tạo huyền phù được bổ sung vào đĩa 96 lỗ có hình chữ U. Các tế bào có thể được nuôi cấy trong RPMI1640 có bổ sung 10% FBS ở 37°C trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào tiêu chuẩn được làm ẩm. Đối với thử nghiệm tiêu diệt tế bào BJAB, 20.000 tế bào BJAB có thể được ủ với các tế bào tác động, hoặc là các huPBMC hoặc là các tế bào T được tinh chế, theo các tỷ lệ được chỉ định cho mỗi thử nghiệm, với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của các kháng thể TDB trong 24 giờ. Đối với các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh, 200.000 huPBMC có thể được ủ với các nồng đô khác nhau của các kháng thể TDB trong 24 giờ.

Sau khi nuôi cấy, các tế bào có thể được rửa bằng dung dịch đệm FACS (BSA 0,5%, Na Azit 0,05% trong PBS). Sau đó, các tế bào có thể được nhuộm trong dung dịch đệm FACS, được rửa bằng dung dịch đệm FACS và được tạo huyền phù trong 100µl dung dịch đệm FACS chứa 1µg/ml Propidi Iodua. Dữ liệu có thể được thu thập trên thiết bị đo đếm tế bào theo dòng chảy FACSCalibur và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo. Các tế bào B sống có thể được cho ra cổng ở dạng các tế bào B PI-CD19+ hoặc PI-CD20+ bằng FACS, và số tế bào tuyệt đối có thể thu được với các hạt FITC được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong vai trò là đối chứng đếm bên trong. Phần trăm (%) của mức tiêu diệt tế bào có thể được tính toán dựa vào các đối chứng không được điều trị bằng TDB. Các tế bào T đã được hoạt hóa có thể được phát hiện bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69 bằng cách sử dụng chất kháng CD69-FITC và kháng CD25-PE.

D. Thể tiếp hợp miễn dịch

Sáng chế cũng đề xuất các thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng CD3 trong bản mô tả này được tiếp hợp với một hoặc nhiều chất gây độc tế bào, như các loại thuốc hoặc các chất hóa trị liệu, các chất ức chế quá trình tăng trưởng, các độc tố (ví dụ, các độc tố protein, các độc tố có hoạt tính theo kiểu enzym có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các đoạn của chúng), hoặc các chất đồng vị phóng xạ.

Theo một phương án, thể tiếp hợp miễn dịch là thể tiếp hợp kháng thể-thuốc (antibody-drug conjugate-ADC) mà trong đó kháng thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều loại thuốc, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, maytansinoit (xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 5,208,020, 5,416,064 và Bằng sáng chế châu Âu số EP 0 425 235 B1); auristatin như các gốc thuốc monometylauristatin DE và DF (MMAE và MMAF) (xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 5,635,483 và 5,780,588, và 7,498,298); dolastatin; calicheamixin hoặc dẫn xuất của chúng (xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, và 5,877,296; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); và Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); anthraxyclin như daunomyxin hoặc doxorubixin (xem tài liệu: Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); và Bằng sáng chế

Mỹ số 6,630,579); metotrexat; vindesin; taxan như docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel, và ortataxel; trichothexen; và CC1065.

Theo một phương án khác, thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng CD3 như được mô tả trong bản mô tả này được tiếp hợp với một độc tố có hoạt tính theo kiểu enzym hoặc đoạn của nó, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi bạch hầu A, các đoạn có hoạt tính không liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi ngoại độc tố A (từ Pseudomonas aeruginosa), chuỗi rixin A, chuỗi abrin A, chuỗi modecxin A, alpha-sarcin, các protein Aleurites fordii, các protein dianthin, các protein Phytolaca americana (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế momordica charantia, curxin, crotin, chất ức chế sapaonaria officinalis, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothexen.

Theo một phương án khác, thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng CD3 như được mô tả trong bản mô tả này được tiếp hợp với một nguyên tử phóng xạ để tạo thành thể tiếp hợp phóng xạ. Một loạt chất đồng vị phóng xạ là sẵn có dùng cho việc sản xuất thể tiếp hợp phóng xạ. Các ví dụ bao gồm At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} và các chất đồng vị phóng xạ của Lu. Khi thể tiếp hợp phóng xạ được sử dụng cho việc phát hiện, nó có thể bao gồm một nguyên tử phóng xạ dùng cho các nghiên cứu chụp nhấp nháy, ví dụ, tc99m hoặc I123, hoặc một chất đánh dấu quay dùng cho phương pháp chụp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) (còn được gọi là chụp cộng hưởng từ, mri), như lại iot-123, iot-131, indi-111, flo-19, cacbon-13, nitơ-15, oxy-17, gadolini, mangan hoặc sắt.

Các thể tiếp hợp của kháng thể và chất gây độc tế bào có thể được điều chế bằng cách sử dụng một loạt chất liên hợp protein hai chức năng như N-sucxinimidyl-3-(2-pyridyldithio) propionat (SPDP), sucxinimidyl-4-(N-maleimidometyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức năng của imidoeste (như dimetyl adipimidat HCl), các este có hoạt tính (như disucxinimidyl suberat), các aldehyt (như glutaraldehyt), các hợp chất bis-azido (như bis (p-azidobenzoyl) hexandiamin), các dẫn xuất bis-diazoni (như bis-(p-diazonibenzoyl)-etylendiamin), các dạng diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanat), và các hợp chất flo có hoạt tính bis (như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen). Ví dụ, độc tố miễn dịch rixin có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu: Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987). Axit 1-isothioxyanatobenzyl-3-metyldietylen triaminpentaaxetic được đánh dấu cacbon-14 (MX-DTPA) là chất tạo chelat

làm ví dụ để tiếp hợp nucleotit phóng xạ với kháng thể. Xem Công bố đơn quốc tế số WO94/11026. Liên kết có thể là "liên kết có thể phân cắt được" tạo thuận lợi cho quá trình giải phóng thuốc gây độc tế bào trong tế bào. Ví dụ, có thể sử dụng liên kết không bền với axit, liên kết nhạy cảm với peptidaza, liên kết không bền với ánh sáng, liên kết dimetyl hoặc liên kết chứa disulfua (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); Bằng sáng chế Mỹ số 5,208,020).

Các thể tiếp hợp miễn dịch hoặc ADC trong bản mô tả này rõ ràng là dự liệu, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng tiếp hợp như vậy được điều chế bằng các chất phản ứng liên kết chéo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, và sulfo-SMPB, và SVSB (sucxinimidyl-(4-vinylsulfon)benzoat) mà các chất này sẵn có trên thị trường (ví dụ, từ hãng Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A).

E. Phương pháp và chế phẩm dùng để chẩn đoán và phát hiện

Theo các phương án nhất định, kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) là hữu ích cho quá trình phát hiện sự có mặt của CD3 trong một mẫu sinh học. Thuật ngữ "phát hiện" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm sự phát hiện định tính hoặc định lượng. Theo các phương án nhất định, mẫu sinh học bao gồm tế bào hoặc mô.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để dùng trong phương pháp chẩn đoán hoặc phát hiện. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp phát hiện sự có mặt của CD3 trong một mẫu sinh học. Theo các phương án nhất định, phương pháp này bao gồm việc cho mẫu sinh học tiếp xúc với kháng thể kháng CD3 như được mô tả trong bản mô tả này trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể kháng CD3 vào CD3, và phát hiện xem liệu phức hợp có được tạo ra giữa kháng thể kháng CD3 và CD3 hay không. Phương pháp như vậy có thể là phương pháp *in vitro* hoặc *in vivo* .

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các kháng thể kháng CD3 được đánh dấu. Các chất đánh dấu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đánh dấu hoặc các gốc mà được phát hiện một cách trực tiếp (như các chất đánh dấu huỳnh quang, hấp

thụ chọn lọc ánh sáng, dày đặc electron, phát quang hóa học, và có hoạt tính phóng xạ), cũng như các gốc, như các enzym hoặc các phối tử, mà được phát hiện một cách gián tiếp, ví dụ, thông qua phản ứng enzym hoặc sự tương tác phân tử. Các chất đánh dấu làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng vị phóng xạ ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, và ^{131}I, các chất phát huỳnh quang như các chất tạo chelat đất hiếm hoặc florexein và các dẫn xuất của nó, rodamin và các dẫn xuất của nó, dansyl, umbelliferon, các luxeriferaza, ví dụ, luxiferaza của đom đóm và luxiferaza của vi khuẩn (Bằng sáng chế Mỹ số 4,737,456), luxiferin, 2,3-dihydrophthalazindion, peroxidaza của cây cải ngựa (HRP), alkalin phosphataza, β-galactosidaza, glucoamylaza, lysozym, các dạng sacarit oxidaza, ví dụ, glucoza oxidaza, galactoza oxidaza, và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza, oxidazadị vòng như uricaza và xanthin oxidaza, được liên hợp với enzym mà sử dụng hydro peroxit để oxy hóa tiền chất thuốc nhuộm như HRP, lactoperoxidaza, hoặc microperoxidaza, biotin/avidin, các chất đánh dấu quay, các chất đánh dấu thể thực khuẩn, các gốc tự do ổn định, và các chất tương tự.

F. Dạng dược phẩm

Các dạng dược phẩm chứa kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như kháng thể TDB theo sáng chế hoặc biến thể của nó) được bào chế bằng cách trộn kháng thể như vậy có mức độ tinh khiết mong muốn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng tùy ý (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), dưới dạng chế phẩm đông khô hoặc các dung dịch chứa nước. Các chất mang dược dụng nhìn chung là không độc hại đối với người tiếp nhận ở liều lượng và các mức nồng độ được sử dụng, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các dung dịch đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua; benzethoni clorua; rượu benzyl, phenol hoặc butyl; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit có trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, disacarit, và các carbohydrat khác bao gồm glucoza, manoza, hoặc các dextrin; các chất tạo chelat như

EDTA; các loại đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion đối tạo muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như polyetylen glycol (PEG). Các chất mang dược dụng làm ví dụ trong bản mô tả này còn bao gồm các chất phân tán thuốc kẽ như các glycoprotein hyaluronidaza có hoạt tính-trung tính tan được (sHASEGP), ví dụ, các glycoprotein hyaluronidaza PH-20 tan được của người, như rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Các sHASEGP làm ví dụ nhất định và các phương pháp sử dụng, bao gồm rHuPH20, được mô tả trong các Công bố đơn Sáng chế Mỹ số 2005/0260186 và 2006/0104968. Theo một khía cạnh, sHASEGP được kết hợp với một hoặc nhiều glycosaminoglycanaza bổ sung như chondroitinaza.

Các dạng chế phẩm kháng thể đông khô làm ví dụ được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,267,958. Các dạng chế phẩm kháng thể chứa nước bao gồm những loại được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ Số 6,171,586 và Công bố đơn quốc tế số WO2006/044908, các dạng chế phẩm sau bao gồm dung dịch đệm histidin-axetat.

Dạng chế phẩm trong bản mô tả này cũng có thể chứa nhiều thành phần có hoạt tínhkhi cần thiết cho chỉ dẫn cụ thể đang được điều trị, tốt hơn nếu những thành phần hoạt tính này có các hoạt tính bổ trợ mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho nhau. Ví dụ, có thể là thích hợp khi đề xuất thêm chất trị liệu bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu, chất gây độc tế bào, chất ức chế quá trình tăng trưởng, và/hoặc chất kháng hocmon, như những loại được nêu trên đây trong bản mô tả này). Các thành phần có hoạt tính như vậy là có mặt phù hợp dưới dạng kết hợp với những lượng hữu hiệu đối với mục đích được dự định.

Các thành phần có hoạt tính có thể được kìm giữ trong các viên vi nang được bào chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng phương pháp polyme hóa bề mặt, ví dụ, lần lượt đối với các viên vi nang hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin và các viên vi nang poly-(metylmethacylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các hạt liposom, các vi cầu albumin, thể vi nhũ tương, các hạt nano và các viên nang nano) hoặc trong thể nhũ tương thô. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Có thể điều chế các chế phẩm giải phóng chậm. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng chậm bao gồm các cơ chất bán thấm của các polyme kỵ nước dạng rắn chứa

kháng thể này, mà các cơ chất này là dưới dạng vật dụng được tạo hình, ví dụ, màng, hoặc viên vi nang.

Nhìn chung, các dạng chế phẩm sẽ được sử dụng cho phương thức cho dùng *in vivo* là vô trùng. Có thể dễ dàng thực hiện việc tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua các màng lọc vô trùng.

G. Các chế phẩm và phương pháp trị liệu

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như các kháng thể TDB theo sáng chế hoặc các biến thể của chúng) có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng CD3 để sử dụng làm dược phẩm được đề xuất. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để sử dụng trong việc điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc rối loạn tự miễn dịch (ví dụ, chứng viêm khớp). Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để sử dụng trong phương pháp điều trị. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để sử dụng trong phương pháp điều trị cho cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch bao gồm việc cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu bổ sung, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để sử dụng trong việc nâng cao chức năng miễn dịch ở cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD3 để sử dụng trong phương pháp nâng cao chức năng miễn dịch ở cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch bao gồm việc cho cá thể này dùng một lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3 để hoạt hóa các tế bào tác động (ví dụ, các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD8+ và/hoặc T CD4+), phát triển (làm tăng) quần thể tế bào tác động, làm giảm quần thể tế bào đích (ví dụ, tế bào biểu hiện phân tử sinh học thứ hai được nhận biết bởi kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu theo sáng chế), và/hoặc tiêu diệt tế bào đích (ví dụ, tế bào khối u đích). "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất cách sử dụng kháng thể kháng CD3 trong việc sản xuất hoặc việc điều chế dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này là dùng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc rối loạn tự miễn dịch (ví dụ, chứng viêm khớp). Theo một phương án khác, dược phẩm này là để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch bao gồm việc cho cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu bổ sung, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, dược phẩm này là dùng cho việc hoạt hóa các tế bào tác động (ví dụ, các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD8+ và/hoặc T CD4+), phát triển (làm tăng) quần thể tế bào tác động, làm giảm quần thể tế bào đích (ví dụ, tế bào biểu hiện phân tử sinh học thứ hai được nhận biết bởi kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu theo sáng chế), và/hoặc tiêu diệt các tế bào đích (ví dụ, các tế bào khối u đích) ở cá thể này. Theo một phương án khác, dược phẩm này là để sử dụng trong phương pháp nâng cao chức năng miễn dịch ở cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm để hoạt hóa các tế bào tác động (ví dụ, các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD8+ và/hoặc T CD4+), phát triển (làm tăng) quần thể tế bào tác động, làm giảm quần thể tế bào đích (ví dụ, tế bào biểu hiện phân tử sinh học thứ hai được nhận biết bởi kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu theo sáng chế), và/hoặc tiêu diệt tế bào đích (ví dụ, tế bào khối u đích). "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp dùng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc rối loạn tự miễn dịch (ví dụ, chứng viêm khớp). Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch như vậy dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu bổ sung, ví dụ, như được mô tả dưới đây. "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp dùng để nâng cao chức năng miễn dịch ở cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch ở cá thể có rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn tự miễn dịch. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3 để hoạt

hóa các tế bào tác động (ví dụ, các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD8+ và/hoặc T CD4+), phát triển (làm tăng) quần thể tế bào tác động, làm giảm quần thể tế bào đích (ví dụ, tế bào biểu hiện phân tử sinh học thứ hai được nhận biết bởi kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu theo sáng chế), và/hoặc tiêu diệt tế bào đích (ví dụ, tế bào khối u đích). Theo một phương án, "cá thể" là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp dùng để điều trị bệnh ung thư huyết học, như bệnh ung thư tế bào B (ví dụ, u bạch huyết tế bào B trưởng thành) bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu theo sáng chế, như TDB hướng đích đến chất kháng tế bào B, như CD20-TDB có cánh kháng CD3 và cánh kháng CD20. Theo một khía cạnh khác nữa của phương án này, u bạch huyết tế bào B trưởng thành là u bạch huyết không Hodgkin (NHL). Theo một khía cạnh khác nữa của phương án này, NHL được chọn lựa từ nhóm gồm: DLBCL giống tế bào B trung tâm mầm (GCB), DLBCL giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính (CLL), u bạch huyết vùng rìa (MZL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào nhỏ (SLL), u bạch huyết bạch huyết bào-tương bào (LL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM), u bạch huyết hệ thần kinh trung ương (CNSL), u bạch huyết Burkitt (BL), bệnh bạch cầu tiền bạch huyết bào tế bào B, u bạch huyết vùng rìa của lá lách, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu/u bạch huyết lá lách, không thể phân loại, u bạch huyết tế bào B nhỏ tủy đỏ lá lách lan tỏa, biến thể bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, các bệnh chuỗi nặng, bệnh chuỗi nặng α, bệnh chuỗi nặng γ, bệnh chuỗi nặng μ, u tủy tương bào, u tương bào đơn lẻ của xương, u tương bào ngoài xương, u bạch huyết vùng rìa ngoài hạch bạch huyết của mô bạch huyết gắn liền với niêm mạc (u bạch huyết MALT), u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết, u bạch huyết vùng rìa ở hạch bạch huyết trẻ em, u bạch huyết thể nang ở trẻ em, u bạch huyết trung tâm nang da nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn giàu mô bào/tế bào T, DLBCL nguyên phát của CNS, DLBCL da nguyên phát, loại ở chân, DLBCL dương tính đối với EBV ở người cao tuổi, DLBCL liên quan đến chứng viêm mãn tính, u hạt dạng u bạch huyết, u bạch huyết tế bào B lớn trung thất (tuyến ức) nguyên phát, u bạch huyết tế bào B lớn nội mạch, u bạch huyết tế bào B lớn dương tính đối với ALK, u bạch huyết nguyên bào bạch cầu, u bạch huyết tế bào B lớn phát sinh ở bệnh Castleman đa trung tâm gắn liền với HHV8, u bạch huyết tràn dịch nguyên phát: u bạch huyết tế bào B,

không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Burkitt, và u bạch huyết tế bào B, không thể phân loại, có các đặc tính trung gian giữa u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa và u bạch huyết Hodgkin cổ điển. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, phương pháp này bao gồm việc điều trị bệnh ung thư bao gồm DLBCL giống tế bào B trung tâm mầm (GCB), DLBCL giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính (CLL), u bạch huyết vùng rìa (MZL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào nhỏ (SLL), u bạch huyết bạch huyết bào-tương bào (LL), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM), u bạch huyết hệ thần kinh trung ương (CNSL), hoặc u bạch huyết Burkitt (BL).

Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể có bệnh ung thư huyết học như vậy (ví dụ, bệnh ung thư tế bào B, ví dụ, u bạch huyết tế bào B) dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng CD3 theo sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu, như CD20 TDB bao gồm cánh hướng đích kháng CD20 và cánh hướng đích kháng CD3. Theo các phương án khác, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Theo một phương án, chất trị liệu là kháng thể hướng đích đến CD20. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều kháng thể hướng đích đến CD20 được chọn lựa từ kháng thể CD20 đơn dòng thể khảm, rituximab (Rituxan®) hoặc kháng thể CD20 đơn dòng, obinutuzumab (Gazyva®). Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và rituximab.

Theo một phương án khác nữa, kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, TDB CD20), có hoặc không có kháng thể đơn dòng CD20, được cho dùng với một chất hóa trị liệu khác nữa và/hoặc thể tiếp hợp kháng thể-thuốc (ADC). Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất hóa trị liệu bổ sung được chọn lựa từ xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, và pređnisolon (CHOP). Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với CHOP, trong đó vincristin được thay thế bằng ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với ADC được chọn lựa từ thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b (như thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b hoặc kháng CD79b-MC-vc-PAB-MMAE được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài

liệu U.S. 8,088,378 và/hoặc US 2014/0030280, hoặc polatuzumab vedotin), thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD19, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD22, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD45, và thể tiếp hợp thuốc chất kháng CD32.

Theo một phương án khác, chất trị liệu là chất cải biến sinh học. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận, ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa, ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab và một hoặc nhiều chất hóa trị liệu. Theo một phương án như vậy, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab và CHOP. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab và ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab và CHOP, trong đó vincristin được thay thế bằng ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với ADC được chọn lựa từ thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b (như thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b hoặc kháng CD79b-MC-vc-PAB-MMAE được mô tả trong một tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu U.S. 8,088,378 và/hoặc US 2014/0030280, hoặc polatuzumab vedotin), thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD19, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD22, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD45, và thể tiếp hợp thuốc chất kháng CD32. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab và một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn

lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận , ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa, ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab, một hoặc nhiều chất hóa trị liệu, và một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận, ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa, ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với rituximab, ADC, và một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận, ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa, ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và một hoặc nhiều chất hóa trị liệu. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và CHOP. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và CHOP, trong đó vincristin được thay thế bằng ADC. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với ADC được chọn lựa từ thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b (như thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD79b hoặc kháng CD79b-MC-vc-PAB-MMAE được mô tả trong một tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu U.S. 8,088,378 và/hoặc US 2014/0030280, hoặc polatuzumab vedotin), thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD19, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD22, thể tiếp hợp thuốc kháng thể kháng CD45, và thể tiếp hợp thuốc chất kháng CD32. Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab và một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận, ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa,

ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một phương án, TDB CD20 được cho dùng đồng thời với obinutuzumab, ADC, và một hoặc nhiều chất cải biến sinh học được chọn lựa từ chất ức chế BCL-2 (như GDC-0199/ABT-199), lenalidomit (Revlimid®), chất ức chế PI3K-delta (như idelalisib (Zydelig®)), chất đối kháng liên kết trục PD-1, chất chủ vận, ví dụ, kháng thể chủ vận, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích hoạt hóa, ví dụ, CD40, CD226, CD28, OX40 (ví dụ, AgonOX), GITR, CD137 (còn được gọi là TNFRSF9, 4-1BB, hoặc ILA), CD27 (ví dụ, CDX-1127), HVEM, hoặc CD127, chất đối kháng, ví dụ, kháng thể đối kháng, được dẫn dắt hướng đến phân tử đồng kích thích ức chế, ví dụ, CTLA-4 (còn được gọi là CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (ví dụ, 1-metyl-D-tryptophan (còn được gọi là 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (ví dụ, TRX518) hoặc arginaza, ipilimumab (còn được gọi là MDX-010, MDX-101, hoặc Yervoy®), tremelimumab (còn được gọi là tixilimumab hoặc CP-675,206, urelumab (còn được gọi là BMS-663513), MGA271, chất đối kháng được dẫn dắt hướng đến TGF beta, ví dụ, metelimumab (còn được gọi là CAT-192), fresolimumab (còn được gọi là GC1008), LY2157299k, và chuyển nuôi tế bào T (ví dụ, tế bào T hoặc CTL gây độc tế bào) biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), ví dụ, chuyển nuôi tế bào T bao gồm thụ thể TGF beta âm tính trội, ví dụ, thụ thể TGF beta Loại II âm tính trội.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm kháng thể kháng CD20. Theo một phương án, kháng thể kháng CD20 này là rituximab. Theo một phương án, kháng thể kháng CD20 này là kháng thể B-Ly1 được nhân tính hóa. Theo một

phương án, kháng thể B-Ly1 được nhân tính hóa là obinituzumab. Theo một phương án, kháng thể kháng CD20 là ofatumumab, ublituximab, và/hoặc ibritumomab tiuxetan.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm chất alkyl hóa. Theo một phương án, chất alkyl hóa này là axit 4-[5-[Bis(2-cloetyl)amino]-1-metylbenzimidazol-2-yl]butanoic và các muối của nó. Theo một phương án, chất alkyl hóa này là bendamustin.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm chất ức chế BCL-2. Theo một phương án, chất ức chế BCL-2 này là 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamit và các muối của nó. Theo một phương án, chất ức chế BCL-2 này là venetoclax (số CAS: 1257044-40-8).

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K). Theo một phương án, chất ức chế PI3K này ức chế PI3K dạng đồng đẳng delta (tức là, P110δ). Theo một số phương án, chất ức chế PI3K là 5-flo-3-phenyl-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ylamino)propyl]-4(3H)-quinazolinon và các muối của nó. Theo một số phương án, chất ức chế PI3K là idelalisib (số CAS: 870281-82-6). Theo một phương án, chất ức chế PI3K ức chế các dạng đồng đẳng alpha và delta của PI3K. Theo một số phương án, chất ức chế PI3K là 2-{3-[2-(1-Isopropyl-3-metyl-1H-1,2–4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-metylpropanamit và các muối của nó.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza của Bruton (BTK). Theo một phương án, chất ức chế BTK này là 1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on và các muối của nó. Theo một phương án, chất ức chế BTK này là ibrutinib (số CAS: 936563-96-1).

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm thalidomit hoặc một dẫn xuất của nó. Theo một phương án, thalidomit hoặc dẫn xuất của nó là (RS)-3-(4-Amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol- 2-yl)piperidin-2,6-dion và các muối của nó. Theo một phương án, thalidomit hoặc dẫn xuất của nó là lendalidomit (số CAS : 191732-72-6).

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, liệu pháp bổ sung bao gồm một hoặc nhiều trong số xyclophosphamit, doxorubixin,vincristin, hoặc prednisolon (CHOP). Theo một phương án, liệu pháp bổ sung còn bao gồm kháng thể kháng CD20 như được mô tả trên đây (ví dụ, GA-101 và/hoặc Rituxan®). Phương pháp và liệu pháp bất kỳ trong số các phương pháp và liệu pháp trên đây có thể được sử dụng, mà không giới hạn ở,cho bệnh ung thư bất kỳ, bao gồm, ví dụ, điều trị bệnh ung thư tế bào B hoặc bệnh ung thư vú.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp dùng để điều trị các loại bệnh ung thư dương tính đối với HER2. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể có bệnh ung thư này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng HER2 của sáng chế, như kháng thể TDB song đặc hiệu cùng với cánh hướng đích kháng HER2 và cánh hướng đích kháng CD3. Theo một phương án ưu tiên, TDB HER2 sở hữu biên dạng độc tính chấp nhận được khi được cho dùng với liều hữu hiệu ở bệnh nhân. Theo một phương án, cánh CD3 của TDB HER2 có biên dạng độc tính chấp nhận được là cánh CD3 ái lực thấp. Theo một phương án, cánh CD3 của TDB HER2 có biên dạng độc tính chấp nhận được là 40G5c.

Theo phương án ưu tiên, bệnh ung thư dương tính đối với HER2 là bệnh ung thư vú dương tính đối với HER2 hoặc bệnh ung thư dạ dày dương tính đối với HER2. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung mà hướng đích đến con đường HER. Theo một phương án, chất trị liệu mà hướng đích đến con đường HER được chọn lựa từ chất ức chế EGFR, chất ức chế HER2, chất ức chế HER3, và/hoặc chất ức chế HER4. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn lựa từ trastuzumab (Herceptin®), T-DM1 (Kadcyla®) và pertuzumab (Perjeta®). Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với trastuzumab. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với T-DM1. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với pertuzumab. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với trastuzumab và pertuzumab. Theo một phương án, TDB HER2 được cho dùng đồng thời với T-DM1 và pertuzumab.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trị liệu trên đây. Theo một

phương án, dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Theo một phương án khác, dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD3 được đề xuất trong bản mô tả này và ít nhất một chất trị liệu bổ sung, ví dụ, như được mô tả trong bản mô tả này.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng chỉ một mình hoặc ở dạng kết hợp với các chất khác trong liệu pháp. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời với ít nhất một chất trị liệu bổ sung. Theo các phương án nhất định, chất trị liệu bổ sung là chất hóa trị liệu, chất ức chế quá trình tăng trưởng, chất gây độc tế bào, chất được sử dụng trong liệu pháp phóng xạ, chất chống tạo mạch, chất gây tự hủy tế bào, chất kháng tubulin, hoặc chất khác, như chất đối kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) (ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza), chất ức chế HER1/EGFR (ví dụ, erlotinib (Tarceva™), chất ức chế yếu tố tăng trưởng dẫn xuất từ tiểu cầu (ví dụ, Gleevec™ (Imatinib Mesylat)), chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib), interferon, xytokin, kháng thể không phải là kháng thể kháng CD3 này theo sáng chế, như kháng thể mà liên kết vào một hoặc nhiều trong số các đích sau: ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-beta, BlyS, APRIL, BCMA VEGF, hoặc (các) thụ thể VEGF, TRAIL/Apo2, PD-1, PD-L1, PD-L2, hoặc một chất hóa học hữu cơ hoặc hoạt chất sinh học khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó chất trị liệu bổ sung này là glucocorticoit. Theo một phương án, glucocorticoit này là đexametason.

Các liệu pháp kết hợp như vậy được nêu trên đây bao gồm phương thức dùng kết hợp (trong đó hai chất trị liệu trở lên được bao gồm trong cùng một dạng chế phẩm hoặc các dạng chế phẩm tách biệt), và phương thức dùng tách biệt, mà trong trường hợp này, việc cho dùng kháng thể theo sáng chế có thể diễn ra trước, đồng thời, và/hoặc sau khi, cho dùng chất trị liệu bổ sung này hoặc các chất khác. Theo một phương án, việc cho dùng kháng thể kháng CD3 và việc cho dùng chất trị liệu bổ sung diễn ra trong vòng một tháng, hoặc trong vòng một, hai hoặc ba tuần, hoặc trong vòng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu ngày, cách nhau. Các kháng thể kháng CD3 theo sáng chế (ví dụ, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu theo sáng chế mà liên kết vào CD3 và phân tử sinh học thứ hai, ví dụ, kháng nguyên bề mặt tế bào, ví dụ, kháng nguyên khối u, như kháng thể TDB theo sáng chế hoặc biến thể của nó) cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với liệu pháp phóng xạ.

Kháng thể theo sáng chế (và/hoặc chất trị liệu bổ sung bất kỳ) có thể được cho dùng bằng phương tiện thích hợp bất kỳ, bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa, trong phổi, và trong mũi, và, nếu mong muốn, cho việc điều trị khu trú, dùng trong thương tổn. Phương pháp truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm phương thức dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da. Theo một số phương án, kháng thể được cho dùng theo phương thức dùng dưới da. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD3 được cho dùng bằng cách tiêm dưới da thể hiện đáp ứng độc hại ít hơn ở bệnh nhân so với cùng một kháng thể kháng CD3 được cho dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. Việc cho dùng theo liều lượng có thể là qua một đường dùng thích hợp bất kỳ, ví dụ, bằng cách tiêm, như tiêm trong tĩnh mạch hoặc dưới da, tùy thuộc một phần vào việc dùng thuốc là thời gian ngắn hoặc liên tục trong khoảng thời gian dài. Nhiều lịch biểu dùng thuốc khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc dùng đơn liều hoặc đa liều vào các thời điểm khác nhau, việc dùng liều mạnh, và truyền theo xung được dự liệu trong bản mô tả này.

Các kháng thể theo sáng chế sẽ được bào chế, được cho dùng theo liều lượng, và được cho dùng theo phương thức phù hợp với tiêu chuẩn thực hành tốt khám chữa bệnh dành cho bác sĩ. Các yếu tố để cân nhắc trong phạm vi bối cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân riêng biệt, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối chất điều trị, phương pháp dùng thuốc, lịch biểu dùng thuốc, và các yếu tố khác đã biết đối với những người thực hành y khoa. Kháng thể không cần phải, nhưng là tùy ý được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất hiện được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn đang được xem xét. Lượng hữu hiệu của các chất khác như vậy tùy thuộc vào lượng của kháng thể có mặt trong dạng chế phẩm, loại rối loạn hoặc điều trị, và các yếu tố khác được bàn luận trên đây. Nhìn chung, những chất này được sử dụng trong cùng một liều lượng và bằng các đường dùng như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc khoảng từ 1% đến 99% liều lượng được mô tả trong bản mô tả này, hoặc với liều lượng bất kỳ và theo đường dùng bất kỳ mà được xác định theo kinh nghiệm/theo lâm sàng học là thích hợp.

Đối với việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, liều lượng thích hợp của kháng thể theo sáng chế (khi được sử dụng chỉ một mình hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung khác) sẽ tùy thuộc vào loại bệnh cần điều trị, loại kháng thể, mức độ trầm trọng và tiến trình của bệnh, cho dù là kháng thể được cho dùng nhằm mục đích phòng ngừa hoặc trị liệu, liệu pháp trước đó, tiền sử lâm sàng của bệnh nhân và mức đáp ứng với

kháng thể, và sự thận trọng của bác sĩ điều trị. Cho bệnh nhân dùng kháng thể này theo cách thích hợp trong một lần điều trị hoặc trong nhiều lần điều trị khác nhau.

Theo đề xuất chung, lượng hữu hiệu trị liệu của kháng thể kháng CD3 được cho người dùng sẽ nằm trong khoảng 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng bệnh nhân cho dù là theo một hoặc nhiều phương thức dùng. Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng là, ví dụ, khoảng 0,01mg/kg đến 45mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 40mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 35mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 30mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 25mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 20mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 15mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 10mg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến 5mg/kg, hoặc khoảng 0,01mg/kg đến 1mg/kg được dùng hằng ngày. Theo một phương án, kháng thể kháng CD3 được mô tả trong bản mô tả này được cho người dùng với liều lượng là khoảng 100mg, khoảng 200mg, khoảng 300mg, khoảng 400mg, khoảng 500mg, khoảng 600mg, khoảng 700mg, khoảng 800mg, khoảng 900mg, khoảng 1000mg, khoảng 1100mg, khoảng 1200mg, khoảng 1300 mg hoặc khoảng 1400mg vào ngày 1 trong chu kỳ 21 ngày. Liều lượng có thể được cho dùng dưới dạng liều dùng đơn hoặc dưới dạng liều dùng đa liều (ví dụ, 2 hoặc 3 liều dùng), như các liều lượng truyền. Đối với phương thức dùng lặp lại trong khoảng một vài ngày hoặc lâu hơn, tùy thuộc vào tình trạng, thì nhìn chung việc điều trị sẽ được duy trì cho đến khi hiện tượng ức chế mong muốn các triệu chứng bệnh xảy ra. Một liều lượng làm ví dụ của kháng thể sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,05mg/kg đến 10mg/kg. Do vậy, một hoặc nhiều liều lượng trong số khoảng 0,5mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg, hoặc 10mg/kg (hoặc dạng kết hợp bất kỳ của các khoảng này) có thể được cho bệnh nhân dùng. Các liều lượng này có thể được cho dùng một cách không liên tục, ví dụ, hàng tuần hoặc ba tuần một lần (ví dụ, sao cho bệnh nhân tiếp nhận từ khoảng hai đến hai mươi, hoặc, ví dụ, khoảng sáu liều dùng kháng thể kháng CD3). Liều tải ban đầu cao hơn, sau đó là một hoặc nhiều liều thấp hơn có thể được cho dùng. Sự tiến triển của liệu pháp này được theo dõi một cách dễ dàng bằng các kỹ thuật và các thử nghiệm thông thường.

Theo một số phương án, các phương pháp này còn có thể bao gồm liệu pháp bổ sung. Liệu pháp bổ sung này có thể là liệu pháp phóng xạ, liệu pháp phẫu thuật, liệu pháp hóa học, liệu pháp gen, liệu pháp ADN, liệu pháp virut, liệu pháp ARN, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp cấy ghép tủy xương, liệu pháp nano, liệu pháp kháng thể đơn dòng, hoặc dạng kết hợp của các liệu pháp này. Liệu pháp bổ sung có thể là dưới dạng hỗ trợ trị liệu hoặc tiền hỗ trợ trị liệu. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là phương thức dùng

chất ức chế enzym phân tử nhỏ hoặc chất chống di căn. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là phương thức dùng các chất hạn chế tác dụng phụ (ví dụ, các chất được dự liệu dùng để làm giảm sự xuất hiện và/hoặc mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ do điều trị, như các chất chống buồn nôn, v.v...). Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là liệu pháp phóng xạ. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là phẫu thuật. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là dạng kết hợp của liệu pháp phóng xạ và phẫu thuật. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung là chiếu xạ gama. Theo một số phương án, liệu pháp bổ sung có thể là phương thức dùng tách biệt một hoặc nhiều chất trị liệu được mô tả trên đây.

H. Vật phẩm do sản xuất

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, vật phẩm do sản xuất chứa các vật liệu hữu ích cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn được mô tả trên đây được đề xuất. Vật phẩm do sản xuất này bao gồm vật chứa và nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng trên hoặc đi kèm vật chứa đó. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ nhỏ, bơm tiêm, túi chứa dung dịch tiêm tĩnh mạch, v.v... Các vật chứa có thể được tạo ra từ nhiều loại vật liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa chứa đựng chế phẩm mà ở dạng chỉ một mình hoặc được kết hợp với một chế phẩm khác hữu hiệu cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán tình trạng bệnh và có thể có cổng nạp vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi chứa dung dịch tiêm tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có một nút chặn có thể đâm xuyên được bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong chế phẩm là kháng thể theo sáng chế. Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng cho biết chế phẩm được sử dụng cho việc điều trị tình trạng được chọn. Ngoài ra, vật phẩm do sản xuất có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất với chế phẩm được chứa trong đó, trong đó chế phẩm này bao gồm kháng thể theo sáng chế; và (b) vật chứa thứ hai với chế phẩm được chứa trong đó, trong đó chế phẩm này bao gồm một chất gây độc tế bào khác nữa hoặc chất trị liệu khác nữa. Vật phẩm do sản xuất theo phương án này của sáng chế còn có thể bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng cho biết các chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị một tình trạng cụ thể. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vật phẩm do sản xuất còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai (hoặc thứ ba) chứa dung dịch đệm dược dụng, như nước kìm hãm vi khuẩn dùng để tiêm (bacteriostatic water for injection-BWFI), dung dịch muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch đextroza. Vật phẩm do sản xuất còn có thể bao gồm cả các vật liệu khác thích hợp theo

quan điểm thương mại và người sử dụng, bao gồm cả các dung dịch đệm khác, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm và bơm tiêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là các ví dụ về các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế. Cần phải hiểu rằng các phương án khác nhau khác có thể được thực hiện, giả định rằng phần mô tả tổng quát được đề xuất trên đây.

Ví dụ 1. Tạo các kháng thể kháng CD3

Các kháng nguyên CD3ε

A. CD3ε + CD3γ song đặc hiệu của người và của cyno được dung hợp với IgG2a-Fc của chuột (CD3εγ-muFc)

ADN bổ trợ mã hóa các phần ngoại bào của CD3ε hoặc CD3γ của người hoặc khỉ đuôi dài (cyno) được dung hợp ở đầu tận cùng C vào IgG2a Fc của chuột để tạo thành thể dung hợp CD3-Fc. Các ADN bổ trợ mã hóa các miền ngoại bào của CD3ε và CD3γ của người hoặc của cyno được tạo ra bằng cách sử dụng tổng số ARN từ các tế bào đơn nhân máu ngoại vi được hoạt hóa bằng chất kháng CD3/ kháng CD28 (PBMC). PBMC bình thường được hoạt hóa bằng chất kháng CD3 và chất kháng CD28 đã được làm bất động vào đĩa trong RPMI được bổ sung 10% FBS trong 72 giờ. Tổng số ARN thông tin được phân lập bằng cách sử dụng kit mini RNeasy từ Qiagen. ADN bổ trợ được tạo dòng thuần bằng cách sử dụng các đoạn mồi đặc hiệu đối với gen bằng RT-PCR vào các vectơ TOPO bằng cách sử dụng các sản phẩm PCR được khuếch đại bằng polymeaza của Taq theo quy trình được đề xuất với kit tạo dòng thuần TOPO TA từ Invitrogen. Các đoạn thu được được đưa vào vectơ biểu hiện của động vật có vú chứa miền IgG2a Fc của chuột bằng phương pháp tái tạo dòng thuần không có sự giới hạn bằng cách sử dụng polymeaza ADN có độ tin cậy cao Phusion (New England Biolabs, số theo danh mục M0530L). Các đoạn CD3 được khuếch đại như vậy bằng các vùng chồng lên nhau được chứa trong plasmit khuôn để định hướng chúng một cách trực tiếp phía cuối nguồn của trình tự tín hiệu và đầu tận cùng N đến Fc của chuột.

Đối với cả cấu trúc của người và cấu trúc của cyno, plasmit chứa CD3ε-Fc được đồng biểu hiện một cách tạm thời với plasmit chứa CD3γ-Fc ở các tế bào CHO của động

vật có vú. Các heterodime của CD3ε/γ được tinh chế bằng Protein A-Sepharose (Pharmacia Biotech).

B. Các thể tiếp hợp peptit đầu tận cùng N-KLH (CD3ε-KLH)

Các đoạn peptit chứa các trình tự đầu tận cùng N của CD3ε của cyno và của người được tổng hợp. Các đoạn được dự định cho quá trình tạo miễn dịch được tiếp hợp với hemoxyanin hà (keyhole limpet hemocyanin-KLH), một protein mang được sử dụng rộng rãi dùng cho việc tạo đáp ứng miễn dịch cơ bản. Việc gắn xystein có trong tự nhiên ở vị trí 28 đối với CD3ε của cyno và của người đã cho phép liên hợp KLH được hoạt hóa bằng maleimit vào xystein đầu tận cùng C chứa thiol.

C. CD3ε-26mer-CD3γ chuỗi đơn lẻ (CD3εγ)

Các ADN bổ trợ mã hóa các phần ngoại bào của các cấu trúc siêu phân tử CD3ε và CD3γ của người được tạo ra bằng PCR. Các axit amin 1-97 của CD3ε của người và các axit amin 1-81 của CD3γ của người được kết nối bằng cách sử dụng liên kết peptit mềm dẻo của 26 axit amin để tạo cấu trúc CD3ε-26mer-CD3γ (CD3εγ) (hình 1). Cấu trúc này được tạo dòng thuần vào vectơ biểu hiện với thẻ His dùng cho sự tiết từ *E. coli* bằng cách sử dụng chất thúc đẩy alkalin phosphotaza và trình tự tín hiệu tiết STIII. CD3εγ được tinh chế trên cột Ni và kế tiếp, được tái xoắn gấp. Sau đó, CD3εγ được xoắn gấp một cách đúng đắn được tinh chế bằng cách sử dụng cột ái lực OKT3.

Ngoài ra, đối với một số thử nghiệm liên kết, CD3ε thương mại được mua từ Creative Biomart, Shirley, New York 11967 (số theo danh mục CD3E-2194H).

Quá trình tạo miễn dịch

A. Quá trình tạo miễn dịch chuột

Chuột BALB/c hoặc C57BL/6 được gây miễn dịch (2μg hoặc 10 μg/lần tiêm cho mỗi con chuột). Các kháng nguyên, được tạo huyền phù trong chất phụ trợ monophosphoryl lipit A/trehaloza dicorynomycolat, được tiêm vào gan bàn chân ở các khoảng thời gian gián cách 3 ngày đến 4 ngày đối với tổng số là 12-15 lần tiêm. Ba ngày sau lần tiêm trước dung hợp cuối cùng, các bạch huyết bào từ hạch bạch huyết và lá lách của chuột được gây miễn dịch được thu hoạch. Các bạch huyết bào của chuột đã được phân lập được dung hợp với các tế bào u tủy SP2/0-Ag14 (American Type Culture Collection)

bằng cách sử dụng thiết bị Cyto Pulse CEEF-50 (Cyto Pulse Sciences). Nói một cách vắn gọn, sau khi rửa hai lần bằng Môi trường C Cytofusion (số theo danh mục LCM-C), các tế bào lá lách đã được phân lập và các tế bào SP2/0-Ag14 được trộn ở tỷ lệ 1:1 và sau đó, được tạo huyền phù ở mức 10 triệu tế bào/ml trong Môi trường C Cytofusion, phương pháp dung hợp bằng điện được thực hiện theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. Các tế bào đã được dung hợp được nuôi cấy trong Môi trường C ClonaCell-HY (số theo danh mục 03803) qua đêm ở 37°C trong thiết bị ủ 7% CO_2. Ngày tiếp theo, các tế bào đã được dung hợp được quay ly tâm và sau đó, được tạo huyền phù trong 10ml Môi trường C ClonaCell-HY và sau đó, được trộn nhẹ với 90ml Môi trường D ClonaCell-HY dựa trên metylxenluloza (số theo danh mục 03804) chứa các hợp phần HAT. Các tế bào được dàn mỏng vào đĩa OmniTray (Thermo Scientific) và được phép nuôi cấy ở 37°C trong thiết bị ủ 7% CO_2. Sau thời gian ủ 6-7 ngày, các dòng thuần tế bào lai đơn lẻ được lấy bằng ClonePix FL (Molecular Devices) và được chuyển vào các đĩa nuôi cấy tế bào 96 lỗ (số 353075, Becton Dickinson) có 200 µl/lỗ Môi trường E ClonaCell-HY(số theo danh mục 03805). Môi trường nuôi cấy tế bào lai được thay đổi trước khi sàng lọc ELISA.

B. Quá trình tạo miễn dịch thỏ

Quá trình tạo miễn dịch thỏ được thực hiện bằng cách sử dụng 0,5mg/lần tiêm bằng CFA/IFACD3ε-KLH của người và của cyno 2 tuần một lần trong 5 lần tiêm (d0, d14, d28, d42, d56). Máu được lấy vào ngày 52 và 66.

Việc dung hợp PEG và việc sàng lọc được thực hiện như sau. Các dòng thuần được sàng lọc về khả năng liên kết vào phần đầu tận cùng N của CD3ε được tiếp hợp với thyroglobulin (THY) bằng ELISA. Tất cả các dòng thuần dương tính cũng được phát hiện là phản ứng chéo với CD3ε của cyno bằng ELISA và 16 dòng thuần độc đáo được chọn lựa cho việc tái tạo dòng thuần. Tổng số ARN được chiết từ các viên kết tế bào đông lạnh và được tinh chế bằng cách sử dụng kit Qiagen RNeasy theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. ADN bổ trợ dải thứ nhất được tổng hợp bằng cách sử dụng RT-PCR một bước (Qiagen). Các miền VH và VL của thỏ được khuếch đại thêm bằng PCR bằng cách sử dụng một quy trình được mô tả dùng cho việc tạo ra thư viện miễn dịch thỏ (Kontermann and Dubel.*Antibody Engineering*. 1: 115-123, 2010). Kiểu thoái hóa vừa được thiết kế để trình bày các gen globulin miễn dịch dòng mầm phổ biến của thỏ.

Sàng lọc kháng thể

A. Sàng lọc tế bào lai của chuột

3 ngày sau khi thay đổi môi trường, các dịch nổi ở trên của tế bào lai được sàng lọc bằng ELISA về khả năng liên kết vào cả CD3ε của người và CD3ε của cyno, như được mô tả dưới đây. Tất cả các dòng thuần dương tính đối với ELISA được sàng lọc thêm bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy về khả năng liên kết vào các tế bào T Jurkat của người, các PBMC của người, và các PBMC của khỉ đuôi dài (các hình 2 và 3). Các dịch nổi ở trên của tế bào lai được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, sau đó, được lọc vô trùng (kích cỡ lỗ 0,2-µm, Nalge Nunc International, NY, Mỹ) và được bảo quản ở 4°C trong PBS. Các mAb đã được tinh chế được xác nhận bằng ELISA trước khi kiểm tra thêm trong các thử nghiệm chức năng. Isotyp mAb được xác định bằng cách sử dụng kit xác định isotyp kháng thể đơn dòng của chuột từ Roche Diagnostics Corporation.

Các trình tự axit amin của miền biến đổi của chuỗi nhẹ và miền biến đổi của chuỗi nặng của các kháng thể kháng CD3 13A3, 72H6, và 19B1 được thể hiện ở hình 4A. Hình 4A cũng phân định các trình tự HVR đối với mỗi kháng thể trong số ba kháng thể này. Các hình 4B, 4C, 5A, và 5B biểu thị các trình tự axit amin bổ sung của miền biến đổi của chuỗi nhẹ và miền biến đổi của chuỗi nặng của các kháng thể kháng CD3 khác.

B. Sàng lọc sau quá trình tạo miễn dịch thỏ

Tám trình tự chuỗi nặng độc đáo, và sáu trình tự chuỗi nhẹ độc đáo được tạo dòng thuần từ các dòng tế bào tế bào lai. Hình 7 biểu thị các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một kháng thể trong số các kháng thể này, Rab17. Tính tương tự cao về trình tự đã dẫn đến quyết định tập trung vào 6 cặp nặng và nhẹ. 6 kháng thể thu được này được biểu hiện ở dạng IgG thể khảm của người/của thỏ trên quy mô nhỏ (100ml môi trường nuôi cấy của 293S), và được sàng lọc về khả năng liên kết vào CD3 epsilon bằng ELISA.

Việc xác định đặc điểm kháng thể – thử nghiệm ái lực liên kết và thử nghiệm hoạt tính hoạt hóa tế bào T

A. Thử nghiệm ELISA liên kết CD3εγ

Thử nghiệm ELISA liên kết CD3εγ được thực hiện trong các đĩa ELISA vi chuẩn độ 96 lỗ (Greiner, Đức) được phủ bằng các axit amin đầu tận cùng N CD3ε của người/cyno được tiếp hợp với THY hoặc CD3ε/γ của người/cyno được dung hợp với Fc của chuột ở

mức 2µg/ml trong dung dịch đệm carbonat 0,05M (độ pH 9,6), 4°C qua đêm. Sau khi rửa ba lần bằng dung dịch đệm rửa (0,05% Tween20 trong PBS), các đĩa được phong bế bằng 200µl chất pha loãng thử nghiệm ELISA với BSA. 100µl các dịch nổi ở trên đã được nuôi cấy hoặc các mAb đã được tinh chế và pha loãng được bổ sung và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa ba lần và được ủ với Fc IgG của dê kháng của chuột được tiếp hợp với HRP trong 1 giờ. Sau khi rửa ba lần, enzym đã liên kết được phát hiện bằng phương pháp bổ sung 100 µl/lỗ cơ chất TMB (BioFX Laboratories, MD, Mỹ) trong 5 phút. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 100 µl/lỗ của chất phản ứng kết thúc (BioFX, Laboratories, MD, Mỹ) và phát hiện màu ở $A_{630\ nm}$.

B. Phép phân tích đo đếm tế bào theo dòng chảy

Các tế bào T Jurkat của người, các PBMC của người, hoặc các PBMC của khỉ đuôi dài được rửa hai lần bằng dung dịch đệm nhuộm FACS (dung dịch muối được đệm phosphat chứa 1% huyết thanh bào thai bò) và sau đó, được tạo huyền phù trong dung dịch đệm nhuộm FACS đến nồng độ cuối là 5 x 10^6 tế bào/ml. 100µl tế bào được bổ sung vào đĩa nuôi cấy mô 96 lỗ có đáy hình chữ U (số 353077, Becton Dickinson), và 100µl dịch nổi ở trên của tế bào lai hoặc mAb đã được tinh chế và pha loãng được bổ sung. Sau khi ủ 30 phút trên nước đá, các tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch đệm nhuộm FACS và kế tiếp, được nhuộm bằng FITC- hoặc kháng thể IgG của dê kháng của chuột được tiếp hợp với alophycoxyanin (allophycocyanin-APC) (số 1012-11, Southern Biotech) ở mức pha loãng 1:300 trong 30 phút. Sau khi rửa hai lần bằng dung dịch đệm nhuộm FACS, các tế bào được phân tích bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy FACSCalibur (BD Biosciences). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.).

C. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T của người

Máu của người được thu gom trong bơm tiêm được phủ heparin, và PBMC được phân lập bằng cách sử dụng Leucosep (Greiner Bio-one, số theo danh mục 227290P) và Ficoll Paque Plus (GE Healthcare Biosciences, số theo danh mục 95038-168), như được khuyến nghị bởi nhà sản xuất. Các tế bào được rửa trong môi trường RPMI chứa 10% FBS, được bổ sung GlutaMax (Gibco, số theo danh mục 35050-061), penixilin & streptomyxin (Gibco, số theo danh mục 15140-122), và ~0,2 triệu tế bào đã được tạo huyền phù được bổ sung vào đĩa 96 lỗ có hình chữ U. Các kháng thể kháng CD3 được bổ sung ở mức từ

10µg/ml đến 0,01µg/ml. Sau khi nuôi cấy trong ~20 giờ, các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (0,5% BSA, 0,05% Na Azit trong PBS). Sau đó, các tế bào được nhuộm bằng chất kháng CD69-FITC (BD, số theo danh mục 555530), chất kháng CD25-PE (BD, số theo danh mục 555432) chất kháng CD4-APC (BD, số theo danh mục 555349) hoặc chất kháng CD8-APC(BD, số theo danh mục 555369) trong dung dịch đệm FACS, được rửa bằng dung dịch đệm FACS và được tạo huyền phù trong 100ul dung dịch đệm FACS chứa 1µg/ml Propidi Iodua. Dữ liệu được thu thập trên thiết bị đo đếm tế bào theo dòng chảy FACSCalibur và được phân tích bằng cách sử dụng FlowJo. Mức độ của hiện tượng hoạt hóa tế bào T được xác định bằng cách so sánh tỷ lệ phần trăm của quần thể CD69+ và CD25+ trong các tế bào T CD4+ hoặc CD8+.

D. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T của Cyno

Máu của Cyno được thu gom trong các ống được phủ heparin. Các hồng cầu được phân giải hai lần bằng dung dịch đệm phân giải hồng cầu ACK (0,874% NH_4Cl, 0,1% $KHCO_3$, 0,00368 EDTA Dinatri). Các tế bào được rửa trong môi trường RPMI chứa 10% FBS, được bổ sung GlutaMax (Gibco, số theo danh mục 35050-061), penixilin & streptomyxin (Gibco, số theo danh mục 15140-122), và ~0,2 triệu tế bào đã được tạo huyền phù được bổ sung vào đĩa 96 lỗ có hình chữ U. Kháng thể kháng CD3 được bổ sung ở 10 µg/ml. Sau khi nuôi cấy trong ~20 giờ, các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (0,5% BSA, 0,05% Na Azit trong PBS). Sau đó, các tế bào được nhuộm bằng chất kháng CD69-FITC (BD, số theo danh mục 555530), chất kháng CD25-PE (BD, số theo danh mục 555432), chất kháng CD4-APC (BD, số theo danh mục 551980) trong dung dịch đệm FACS, được rửa bằng dung dịch đệm FACS và được tạo huyền phù trong 100µg của dung dịch đệm FACS chứa 1µg /ml Propidi Iodua. Dữ liệu được thu thập trên thiết bị đo đếm tế bào theo dòng chảy FACSCalibur và được phân tích bằng cách sử dụng FlowJo. Mức độ của hiện tượng hoạt hóa tế bào T được xác định bằng cách so sánh tỷ lệ phần trăm của quần thể CD69+ và CD25+ trong các tế bào T CD4+.

Tạo các biến thể kháng thể kháng CD3

A. Tạo dòng thuần và giải trình tự các tế bào lai có tính phản ứng chéo với CD3εγ của người/cyno của chuột

Tổng số ARN được chiết từ các tế bào tế bào lai của chuột bằng kit RNeasy (Qiagen), và ADN bổ trợ dải thứ nhất được tổng hợp bằng cách sử dụng kit SuperScript III

RT (Invitrogen). Các gen kháng thể được khuếch đại bằng PCR Taq polymeaza chống sai số bằng hỗn hợp đoạn mồi được làm thoái hóa ở 5' và các đoạn mồi đặc hiệu đối với Cγ, đặc hiệu đối với Cκ, đặc hiệu đối với Cλ ở 3'. Các sản phẩm PCR được tinh chế và các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể là thu được bằng cách giải trình tự sản phẩm PCR. Các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được tiêu hóa bằng các enzym giới hạn thích hợp và được tạo dòng thuần vào các vectơ biểu hiện pRK tương ứng. Các kháng thể của chuột được biểu hiện ở các tế bào 293.

B. Nhân tính hóa

Các trình tự của các tế bào lai có tính phản ứng chéo với CD3εγ của người/cyno được xếp thẳng hàng theo các miền biến đổi của chuỗi nhẹ và của chuỗi nặng dòng mầm hoặc liên ứng của người tương đồng nhất (hình 7). Trình tự liên ứng được gọi là mu40G5c được dẫn xuất từ các miền biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của các dòng thuần tế bào lai liên quan (hình 7). Các vùng siêu biến (HVR) được thao tác kỹ thuật thành khung nhận của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của người để tạo thành dạng ghép CDR được nhân tính hóa (ví dụ, xem tài liệu: các hình 8A-8F). Các biến thể được nhân tính hóa được đánh giá dưới dạng các đoạn Fab hoặc ở dạng IgG. Các vị trí miền VL 24-34 (L1), 50-56 (L2) và 89-97 (L3) và các vị trí miền VH 26-35 (H1), 50-65 (H2) và 95-102 (H3) được sử dụng cho các dạng ghép này (các hình 8A-8F). Các biến thể bổ sung mà bao gồm các dạng kết hợp khác nhau của một hoặc nhiều vị trí Vernier của chuột cũng được tạo ra và được kiểm tra về ái lực liên kết (ví dụ, xem: các hình 9A-9F). Các gốc miền biến đổi của chuột ở các vị trí *vernier* được sáp nhập vào trình tự được nhân tính hóa cuối cùng dựa trên khả năng của chúng trong việc cải thiện ái lực liên kết. Các mức ái lực liên kết hóa trị một của các kháng thể được nhân tính hóa được chọn lựa đối với các kháng nguyên CD3ε khác nhau được thể hiện ở hình 10. Các mức ái lực liên kết của các biến thể ái lực của kháng thể kháng CD3 được nhân tính hóa 38E4 (38E4v1-38E4v9) và 40G5c được thể hiện ở hình 11.

C. Lập bản đồ paratop

Mỗi gốc ở HVR-L3 và HVR-H3 của hu38E4 được gây đột biến một cách tách biệt đối với alanin bằng cách sử dụng phương pháp tạo đột biến Kunkel. Ngoài ra, vị trí 95 ở HVR-H3 cũng được gây đột biến thành serin, threonin, hoặc glutamat. Các biến thể có các đột biến điểm đơn lẻ này được biểu hiện ở dạng Fab ở các tế bào HEK293 và được sàng lọc ban đầu bằng phương pháp động lực học chu kỳ đơn lẻ trên Biacore T100. Các biến

thể đã được chọn lựa cũng được chỉnh lên theo tỷ lệ và được tinh chế cho phương pháp động lực học đa chu kỳ thông thường. Đối với động lực học chu kỳ đơn lẻ, chip cảm biến Biacore Series S CM5 được làm bất động bằng các kháng thể kháng Fab của người (kit bắt Fab của Người, GE Healthcare). Mỗi Fab được bắt từ dịch nổi ở trên của môi trường nuôi cấy và các mức nồng độ tăng dần (nằm trong khoảng từ 3nM đến 250nM trong dung dịch đệm HBSP) của CD3εγ của người được tiêm một cách liên tiếp ở tốc độ dòng chảy là 30 µl/phút trong chu kỳ phân tích đơn lẻ mà không tái tạo bề mặt ở giữa các lần tiêm; mức phân ly 10 phút đạt được đối với mỗi chu kỳ. Đối với động lực học đa chu kỳ thông thường, CD3εγ của người, CD3εγ của cyno hoặc peptit 27-mer được làm bất động trên chip cảm biến Biacore Series S CM5 bằng cách sử dụng kit liên hợp amin từ Biacore. Các dung dịch pha loãng 3 lần theo dãy của mỗi biến thể Fab được tiêm ở tốc độ dòng chảy là 30µl/phút. Mỗi mẫu được phân tích bằng quy trình của sự kết hợp 3 phút và phân ly 3 phút. Trong cả hai phương pháp, các chip Biacore được tái tạo bằng cách sử dụng glyxin 10mM (độ pH 1,7). Đáp ứng liên kết được chỉnh sửa bằng phương pháp trừ khoảng trống và mô hình Languir 1:1 của phương pháp vẽ theo điểm đồng thời của k_{on} và k_{off} được sử dụng cho phép phân tích động lực học. Các tác dụng của các đột biến này, được tóm tắt ở hình 12, biểu lộ gốc chuỗi nhẹ R96 và các gốc chuỗi nặng Y97, R99 và F100b đóng vai trò quan trọng trong khả năng liên kết vào CD3εγ.

D. Lập bản đồ epitop CD3

Các đột biến alanin được đưa vào $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc để đánh giá khả năng nhận biết epitop của các kháng thể kháng CD3ε liên kết đầu tận cùng N. Mỗi biến thể $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc được làm bất động trên các đĩa Nunc Maxisorp qua đêm trong PBS ở mức 2 µg/ml ở 4°C. Sau khi phong bế các đĩa bằng 2% sữa bột trong PBS chứa 0,05% Tween 20 trong 1 giờ, 100µl chất kháng CD3ε 3nM được bổ sung vào mỗi lỗ và được phép liên kết trong 1 giờ ở 25°C. Sau 6 lần rửa bằng PBS chứa 0,05% Tween 20, khả năng liên kết kháng thể được phát hiện bằng phương pháp bổ sung kháng thể thứ cấp kháng IgG-HRP của chuột, như được trình bày ở hình 13A.

CD3εγ được tái tạo dòng thuần vào phagemit M13 mà chứa thẻ gD đầu tận cùng C sau đó là codon kết thúc màu hổ phách sao cho nó có thể được thể hiện trên thể thực khuẩn hoặc được biểu hiện ở chủng không ức chế của *E. coli*. Phagemit CD3εγ này được sử dụng làm khuôn dùng để tạo các đột biến alanin đơn lẻ ở CD3ε bằng phương pháp tạo đột biến

Kunkel. Mỗi thể đột biến alanin CD3ε được thể hiện trên thể thực khuẩn, được xác nhận bằng giải trình tự ADN, được phân lập từ một khuẩn lạc đơn lẻ, được nuôi cấy qua đêm trong thể thực khuẩn hỗ trợ 2YT/Carb cộng KO7 và được tinh chế bằng phương pháp kết tủa PEG. Tác dụng của đột biến alanin ở CD3εγ đối với khả năng liên kết kháng thể kháng CD3 được đánh giá bằng cách sử dụng ELISA thể thực khuẩn. Mỗi kháng thể kháng CD3 được làm bất động trên đĩa Nunc Maxisorp ở mức 2 µg/ml trong dung dịch đệm PBS qua đêm ở 4°C. Dịch nổi ở trên thể thực khuẩn được tinh chế thể hiện biến thể alanin CD3εγ (1,0 OD_{450}) được bổ sung vào đĩa và được phép liên kết ở nhiệt độ trong phòng trong khi vẫn khuấy trong 1 giờ. Sau khi rửa, thể thực khuẩn đã liên kết được phát hiện bằngchất kháng M13-HRP (số theo danh mục GE Healthcare: 45-001-419). Khả năng liên kết của mỗi biến thể alanin CD3εγ được đem so sánh với khả năng liên kết thể thực khuẩn CD3εγ loại hoang dại (hình13B). Các biến thể alanin mà đã ảnh hưởng đến khả năng liên kết kháng thể kháng CD3, được xác định đặc điểm thêm bằng cách đánh giá khả năng liên kết ở dạng hàm số của nồng độ thể thực khuẩn (hình 13C).

Để định lượng ảnh hưởng của các đột biến alanin ở CD3 đối với khả năng liên kết kháng thể, các thể đột biến alanin CD3 đã được chọn lựa được biểu hiện ở chủng không ức chế của *E. coli*. Các biến thể CD3εγ đã được tiết được bắt từ phần chu chất thô bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD3 UCHT1v9. UCHT1v9 được làm bất động trên chip cảm biến CM5 thông qua phương pháp liên hợp amin bằng cách sử dụng kit bắt kháng thể kháng IgG của người (Fc) (BR-1008-39) từ GE Healthcare. Các lần đo SPR được thực hiện trên công cụ Biacore 4000, bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá động lực học. Để đo các mức ái lực liên kết hóa trị một, các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu được sử dụng mà trong đó một cánh là chất kháng CD3 cần được kiểm tra và cánh này đã nhận biết kháng nguyên không liên quan. Các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu được di chuyển trên dịch nổi ở trên đã được bắt trong dãy nồng độ của các dung dịch pha loãng hai lần từ 0,39nM đến 100nM. Động lực học thu được (hình 13D) được đo và được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm Biacore 4000 BIAevaluation (mã sản phẩm 28-9664-57).

E. Lập bản đồ cấu trúc của vị trí liên kết CD3ε

1. Hu38E4.v1 Fab

Hu38E4.v1 Fab, được hòa tan trong NaCl 0,15M, tris 25mM, độ pH 7,5 ở 10mg/ml, và lượng dư mol 2 lần (1mg) của peptit CD3ε, QDGNEEMGGITQTPYK (SEQ ID NO:

284) (hình 14A), được trộn và được đưa vào các thử nghiệm kết tinh. Việc sàng lọc ban đầu được thực hiện với ma trận thưa của các chất kết tủa ở dạng thức khuếch tán hơi giọt đậu. Các tinh thể đã được tối ưu hóa đã tăng trưởng từ hỗn hợp 1:1 với dung dịch chứa chứa 70% thể tích/thể tích metyl-pentanediol, và dung dịch đệm HEPES 0,1M ở độ pH 7,5. Dung dịch chứa được sử dụng làm chất bảo vệ trong điều kiện nhiệt độ cực thấp. Các tinh thể được chuyển đến nhiệt độ cực thấp bằng phương pháp nhúng đột ngột vào nitơ lỏng.

Dữ liệu về hiện tượng nhiễu xạ của đồng tinh thể hu38E4.v1 Fab và peptit CD3ε được thu thập ở dòng chùm tia Advanced Photon Source 22ID, bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện MAR300 CCD. Sau đó, hiện tượng nhiễu xạ đã được ghi lại được tích hợp và được chỉnh theo tỷ lệ bằng cách sử dụng chương trình HKL2000.

Cấu trúc được tạo pha bằng phương pháp thay thế phân tử (molecular replacement-MR) bằng cách sử dụng chương trình Phaser. Mô hình tìm kiếm MR là cấu trúc siêu phân tử Fab được dẫn xuất từ cấu trúc tinh thể của phức hợp HGFA/Fab (mã PDB: 2R0L). Peptit CD3ε được xây dựng vào cấu trúc dựa trên bản đồ Fo-Fc. Kế tiếp, cấu trúc này được tinh chỉnh bằng các chương trình REFMAC5 và PHENIX bằng cách sử dụng hàm số mục tiêu về tính khả dĩ tối đa, phương pháp tinh chỉnh thừa số B riêng biệt không đẳng hướng, và phương pháp tinh chỉnh TLS, để đạt được độ hội tụ. Dữ liệu và thống kê về việc tinh chỉnh được thể hiện ở bảng 3A.

Bảng 3A. Thu thập dữ liệu và Thống kê về việc tinh chỉnh đối với phức hợp hu38E4.v1/CD3ε

Nhóm không gian	P3221
Ô đơn vị	a=73,2Å, b=73,2Å,c=183,7Å α=90° β=120° γ=90°
Sự phân giải	50,0 - 1,95 Å
Tổng số lần phản xạ	42632 (4188)[1]
Độ hoàn thành (%)	100 (100)
Độ dư thừa	19,7(8,3)

I/σ	7,1 (3,0)
Rsym[2]	0,112 (0,812)
Khoảng phân giải	50 - 1,95 Å
Rcryst[3] / Rfree[4]	0,152/0,185
các nguyên tử không phải hydro	3960
Các phân tử nước	446
B Trung bình, Tổng thể	21,97
B Trung bình, Protein	20,63
B Trung bình, Nước	32,27
độ lệch theo căn bậc hai của bình phương trung bình của các độ dài liên kết	0,009 Å
độ lệch theo căn bậc hai của bình phương trung bình của các góc	1,258°

[1]các trị số trong dấu ngoặc đơn là của vỏ phân giải cao nhất là 2,02 Å – 1,95 Å.

[2]Rsym = $\Sigma|I_{hi} - I_h|/ \Sigma I_{hi}$, trong đó I_{hi} là cường độ được chỉnh theo tỷ lệ của quan sát liên quan đến tính đối xứng thứ *I* của sự phản xạ *h* và I_h là trị số trung bình.

[3]Rcryst = $\Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}| / \Sigma_h F_{o,h}$, trong đó $F_{o,h}$ và $F_{c,h}$ là biên độ thừa số cấu trúc được tính toán và được quan sát đối với sự phản xạ *h*.

[4]trị số của R_{free} được tính toán đối với 5% số lần phản xạ được chọn một cách ngẫu nhiên không bao gồm trong quá trình tinh chỉnh.

Cấu trúc tinh thể của phức hợp hu38E4.v1 Fab/peptit CD3ε được xác định ở mức phân giải 1,9Å. Cấu trúc này đã cho thấy rằng peptit CD3ε tạo một khúc quanh nhỏ và chèn sâu vào rãnh giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của 38E4.v1 Fab (các hình 14B và 14C). Mức vùi sâu liên kết 666 Å^2 của diện tích bề mặt có thể tiếp cận được đối với dung môi giữa peptit và đoạn Fab và bao gồm mạng lưới phức tạp của các tương tác ion và liên kết hydro kỵ nước (hình 14D). Vòng pyroglutamat (pyroglu) đầu tận cùng N dồn lên Tyr33 chuỗi nặng và tạo liên kết hydro với His35 chuỗi nặng ở HVR-H1. Chuỗi bên lớn của gốc F100b trong HVR-H3 đẩy His35 vào hướng đúng đắn vì sự tương tác của nó với pyroglu

và giải thích hiện tượng mất khả năng liên kết quan sát được khi F100b được gây đột biến thành alanin, một gốc chuỗi bên nhỏ. Ngoài ra, nhất quán với các kết quả quét alanin, R96 trong CDR-L3 tạo liên kết hydro quan trọng với nhóm carboxyl trong pyroglu, trong khi đó Y97 ở CDR-H3 tạo liên kết hydro với Met7 của peptit CD3ε (hình 14E). Lý thú là, trong khi dạng thay thế alanin ở R99 trong CDR-H3 có tác dụng mạnh mẽ đối với khả năng liên kết kháng nguyên, thì cấu trúc này cho thấy rằng chuỗi bên này hướng ra xa peptit CD3ε và không liên can đến các tương tác bất kỳ với peptit này. Thay vào đó, R99 tạo sự tiếp xúc rộng rãi với một vài gốc trong CDR-H3, bao gồm cả liên kết hydro với D101 và hiện tượng dồn kỵ nước lên Y100a mà ảnh hưởng thêm đến gốc Vernier, LC Y49 (hình 14F). Các tương tác này chắc chắn là quan trọng đối với sự hỗ trợ và sự sắp xếp tổng thể của các vòng CDR trong 38E4.v1 Fab bằng cách tổ chức rãnh trung tâm quan trọng giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ để kích hoạt khả năng liên kết peptit CD3ε.

Hình 14G nhận diện tất cả các gốc của 38E4.v1 Fab mà được xác định là nằm trong phạm vi 5 Å từ peptit CD3ε. Các gốc tiếp xúc kháng nguyên này là đồng nhất giữa hu38E4.v1 và hu40G5c, ngoại trừ gốc G96 của hu38E4.v1 là gốc serin (S96) trong hu40G5 (xem hình 14H, mà trình bày vị trí của gốc tiếp xúc G96 của hu38E4.v1).

Sự tiếp xúc giữa chất kháng CD3 (38E4.v1) và peptit $CD3\varepsilon_\gamma$ được tính toán dựa trên phương pháp quét alanin. Các epitop được nhận biết bởi chất kháng CD3 38E4v1 là tiếp xúc với khoảng cách là từ 3,5 Angstrom trở xuống, như được đề xuất ở bảng 3B dưới đây. Từ phép phân tích này, các epitop CD3 Gln1 (PCA1, axit pyroglutamic), Asp2, Glu6, và Met7 được phát hiện là các gốc tạo sự tiếp xúc quan trọng với các paratop của các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể CD3.

Bảng 3B. Sự tiếp xúc của CD3 đối với phức hợp hu38E4.v1/CD3ε

Chuỗi kháng thể	Các gốc	Tên nguyên tử	Nguyên tử	Peptit CD3	Các gốc	Tên nguyên tử	Nguyên tử	Khoảng cách
/L/	96(ARG)	NH2	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,76
/H/	35(HIS)	NE2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	2,85*
/L/	96(ARG)	NH1	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,9
/L/	96(ARG)	CZ	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,24

/H/	33(TYR)	CG	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,27
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	3,28
/H/	100(TYR)	CD1	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,33
/H/	33(TYR)	CB	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,34
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	CD	C	3,35
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,44
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,45
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	CD	C	3,47
/H/	50(TRP)	CZ3	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,48
/L/	**94(LEU)**	**N**	**N**	/A/	2(ASP)	OD1	O	2,71
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	2(ASP)	OD1	O	3,23
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	2(ASP)	CB	C	3,44
/H/	100(TYR)	CE1	C	/A/	2(ASP)	O	O	3,48
/L/	**91(SER)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	2,88
/L/	27(ASN)d	ND2	N	**/A/**	**3(GLY)**	**O**	**O**	2,96
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	3,22
/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	3(GLY)	O	O	3,3
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	32(TYR)	CE2	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	91(SER)	O	O	/A/	3(GLY)	CA	C	3,49
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**4(ASN)**	**N**	**N**	2,81
/L/	27(ARG)f	NH1	N	**/A/**	**4(ASN)**	**O**	**O**	3,06
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	4(ASN)	CB	C	3,11
/L/	92(PHE)	CZ	C	/A/	4(ASN)	OD1	O	3,43
/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	OE1	O	2,58*
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE2	O	2,74*

/L/	27(ARG)f	NH1	N	/A/	6(GLU)	O	O	2,77
/L/	27(ASN)d	ND2	N	/A/	6(GLU)	O	O	3,04
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,2
/L/	30(LYS)	CD	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,35
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	CD	C	3,36
/H/	100(TYR)	CE2	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,4
/H/	98(SER)	CA	C	/A/	6(GLU)	OE2	O	3,42
/H/	100(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	CB	C	3,44
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,47
/H/	97(TYR)	OH	O	/A/	7(MET)	N	N	2,87
/L/	27(ARG)f	NE	N	/A/	7(MET)	O	O	2,95
/H/	97(TYR)	OH	O	/A/	7(MET)	CB	C	3,49
/L/	27(ARG)f	CD	C	/A/	7(MET)	O	O	3,5

*Trình bày liên kết hydro giữa hai chuỗi bên.

Các ô tô bóng xám trình bày các tiếp xúc liên kết hydro đáng tin cậy.

Các tiếp xúc được tô đậm là các liên kết hydro được tạo ra giữa các chuỗi bên và các khung chính của chuỗi chính.

2. SP34v52Fab

SP34v52 Fab được hòa tan trong NaCl 0,25M, MES 25mM độ pH 5,5 ở 10mg/ml. Phương pháp sàng lọc kết tinh ban đầu được thực hiện với sàng ma trận thưa (PEGII, Qiagen) ở dạng thức khuếch tán hơi giọt đậu. Mầm tinh thể kết tinh được phát hiện ở giọt có dung dịch chứa chứa $CaCl_2$ 0,2M, HEPES 0,1M, độ pH 7,5, và 30% trọng lượng/thể tích PEG 4000. Các tinh thể đã được tối ưu hóa tăng trưởng từ hỗn hợp gồm 2µl protein và 2µl dung dịch chứa chứa 20-23% trọng lượng/thể tích PEG 3350, HEPES 0,1M, độ pH 7,2, $CaCl_2$ 0,1M. Phương pháp khuếch tán hơi giọt treo được sử dụng và giọt kết tinh cuối cùng được ủ ở 18°C.

Dữ liệu về hiện tượng nhiễu xạ đối với SP34v52 Fab được thu thập ở đường chùm tia Stanford Synchrotron Light Source 12-2, bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện PILATUS. Sau đó, hiện tượng nhiễu xạ đã được ghi lại được tích hợp bằng cách sử dụng

chương trình XDS và được chỉnh theo tỷ lệ bằng cách sử dụng chương trình SCALA. Cấu trúc được tạo pha bằng phương pháp thay thế phân tử (MR) bằng cách sử dụng chương trình Phaser. Mô hình tìm kiếm MR là cấu trúc siêu phân tử Fab được dẫn xuất từ cấu trúc tinh thể của phức hợp HGFA/Fab (Mã PDB: 2R0L). Peptit CD3ε được xây dựng vào cấu trúc dựa trên bản đồ F_o-F_c. Kế tiếp, cấu trúc này được tinh chỉnh bằng các chương trình REFMAC5 và PHENIX bằng cách sử dụng hàm số mục tiêu về tính khả dĩ tối đa, phương pháp tinh chỉnh thừa số B riêng biệt không đẳng hướng, và phương pháp tinh chỉnh TLS, để đạt được độ hội tụ. Dữ liệu và thống kê về việc tinh chỉnh được thể hiện ở bảng 4 dưới đây.

Bảng 4. Thu thập dữ liệu và thống kê về việc tinh chỉnh đối với SP34v52

Nhóm không gian	P622
Ô đơn vị	a=b=146,3Å,c=80,1Å α=90° β=90° γ=120°
Sự phân giải	50,0 - 2,50 Å
Tổng số lần phản xạ	18004 (170)[1]
Độ hoàn thành (%)	100 (100)
Độ dư thừa	19,3 (19,7)
I/σ	24,0(3,6)
Rsym[2]	0,127 (0,896)
Khoảng phân giải	50 - 2,50 Å
Rcryst[3] / Rfree[4]	0,152/0,185
Các nguyên tử không phải hydro	3451
Các phân tử nước	123
B Trung bình, Tổng thể	29,59
B Trung bình, Protein	29,81
B Trung bình, Nước	22,47

độ lệch theo căn bậc hai của bình phương trung bình của các độ dài liên kết	0,007 Å
độ lệch theo căn bậc hai của bình phương trung bình của các góc	1,163°

[1]Các trị số trong dấu ngoặc đơn là của vỏ phân giải cao nhất là 2,51 Å – 2,50 Å.

[2]Rsym = $\Sigma|I_{hi} - I_h|/ \Sigma I_{hi}$, trong đó I_{hi} là cường độ được chỉnh theo tỷ lệ của quan sát liên quan đến tính đối xứng thứ *i* của sự phản xạ *h* và I_h là trị số trung bình.

[3]Rcryst = $\Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}| / \Sigma_h F_{o,h}$, trong đó $F_{o,h}$ và $F_{c,h}$ là biên độ thừa số cấu trúc được tính toán và được quan sát đối với sự phản xạ *h*.

[4]Trị số của R_{free} được tính toán đối với 5% số lần phản xạ được chọn một cách ngẫu nhiên không bao gồm trong quá trình tinh chỉnh.

Ở các hình 14I -14L, các cấu trúc tinh thể của hu38E4.v1 và SP34v52 Fab được đem so sánh theo cùng một hướng. Khi peptit CD3ε được xếp chồng trên SP34v52 Fab theo cùng một hướng như ở hu38E4.v1, thì quan sát được các điểm đối nghịch rõ ràng của peptit này với SP34v52(hình 14L). Các gốc R50 và R52 của HVR-H2 của SP34v52, gốc này không có mặt trong hu38E4.v1 hoặc hu40G5c, được phát hiện là quan trọng đối với khả năng liên kết CD3 bởi SP34v52 (hình 14L). Các dữ liệu này cho thấy rằng hu38E4.v1 và hu40G5c liên kết vào CD3 theo phương thức khác biệt với phương thức của SP34v52.

Cấu trúc tinh thể của hu38E4.v1 trong phức hợp với peptit đầu tận cùng N của $CD3\varepsilon_\gamma$ được minh họa ở các hình 14M và 14N. Hình 14M đem lại hình phóng to của các tương tác liên phân tử chính yếu liên quan đến sự tiếp xúc gốc thứ sáu trong CD3 ε_γ. Trong hình thu nhỏ, hình 14N trình bày mô hình lấp đầy không gian của phức hợp Fab/peptit CD3 trong đó gốc thứ năm hoàn toàn hướng ra xa vị trí tương tác. Gốc thứ sáu, như được thể hiện, là liên quan đến các tương tác với Fab và hướng vào vị trí có hoạt tính.

Ví dụ 2. Tạo và chọn lựa các kháng thể song đặc hiệu phụ thuộc vào tế bào T (T-cell Dependent Bispecific-TDB)

Một phương pháp để khai thác tiềm năng gây độc tế bào cao của các tế bào T trong việc tiệt trừ các tế bào khối u là cách sử dụng các kháng thể song đặc hiệu phụ thuộc vào tế bào T (TDB). Các đáp ứng lâm sàng khả quan đã được ghi nhận với các phân tử như blinatumomab hướng đích đến tế bào B, kháng thể BiTE song đặc hiệu đối với CD19/CD3.

Tuy nhiên, sự hứa hẹn về trị liệu của nhiều thể thức kháng thể song đặc hiệu đã được ghi nhận đã bị hạn chế bởi các trách nhiệm pháp lý bao gồm vấn đề dược động học (pharmacokinetics-PK) không thuận lợi, tính độc, và/hoặc vấn đề sản xuất. Do vậy, ban đầu, chúng tôi đã tạo ra và xác định đặc điểm các kháng thể TDB kháng CD3 có các dạng kết hợp khác nhau của các cánh kháng CD3 và kháng nguyên kháng khối u (ví dụ, kháng CD20, kháng FcRH5, kháng HER2, kháng LYPD1, kháng LY6E, kháng LY6G6D, kháng PMEL17, kháng CD19, kháng CD22, kháng CD33, kháng CD79A, kháng CD79B, kháng EDAR, kháng GFRA1, kháng MRP4, kháng RET, kháng Steap1, kháng TenB2),được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ. Thật bất ngờ là, chúng tôi đã phát hiện ra rằng các dạng kết hợp cụ thể (các cặp) của các cánh kháng nguyên kháng khối u và kháng CD3 đem lại các TDB thể hiện hoạt tính thuận lợi so với các TDB khác.

Các kháng thể TDB được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ như là IgG1 của người, như được mô tả trên đây(Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). Các kháng thể một nửa được biểu hiện ở tế bào *E. coli* hoặc tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (Chinese hamster ovary-CHO), được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, và các cặp kháng thể một nửa đúng đắn được gắn *in vitro* như được mô tả trên đây (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Nếu việc sản xuất kháng thể TDB được thực hiện ở các tế bào CHO, thì kháng thể này có thể bao gồm một đột biến không glycosyl hóa, ví dụ, ở gốc N297 (ví dụ, N297G), sao cho kháng thể TDB là biến thể không tác động và không thể khởi đầu độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (ADCC). Hình 15 biểu thị tổng quan dạng sơ đồ về việc sản xuất TDB CD3/CD20.

Sau khi gắn, TDB CD3/CD20 được tinh chế bằng Phép Sắc ký Tương tác Kỵ nước (Hydrophobic Interaction Chromatography-HIC) và được xác định đặc điểm bằng phép lọc gel phân tích, phép đo phổ khối, và phương pháp điện di trên gel polyacrylamit. Các kháng thể đã được tinh chế chạy ở dạng đỉnh đơn lẻ (>99% tín hiệu) trong phương pháp lọc gel với ít hơn 0,2% thể kết tụ. Đã không phát hiện được homodime nào bằng phép đo phổ khối. Cánh kháng CD20 được kiểm tra trong việc tạo TDB CD3/CD20 đã bao gồm 2H7v16, 2H7v114, 2H7v511 và GA101. Các cánh kháng CD3 được kiểm tra trong việc tạo TDB CD3/CD20 đã bao gồm UCHT1v1, UCHT1v9, UCHT1vM1, 72H6, 13A3, 30A1, 41D9a, SP34v52, 40G5c, 38E4v1-38E4v9, 21B2, 125A1 và 21A9. TDB CD3/CD20 được kiểm tra về khả năng liên kết vào CD3, cũng như hoạt tính, như được đánh giá bằng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào B *in vitro*.

A. Ái lực liên kết

Các mức ái lực liên kết đối với mỗi chất trong số các TDB CD3/CD20 được kiểm tra bằng phép phân tích FACS hoặc Biacore, như được mô tả trên đây đối với các kháng thể kháng CD3. Nói một cách vắn gọn, đối với các thử nghiệm liên kết Biacore, CD3εγ của người được làm bất động trên chip cảm biến Biacore Series S CM5 bằng cách sử dụng kit liên hợp amin từ Biacore và TDB CD3/CD20 hoặc các biến thể Fab của chúng là trong dòng chảy qua. Đối với các thử nghiệm liên kết FACS, các tế bào Bjab (đối với kháng nguyên tế bào B) hoặc các tế bào Jurkat (đối với kháng nguyên CD3) được ủ với các nồng độ khác nhau của các kháng thể TDB ở 4°C trong 30 phút, sau đó, các tế bào được rửa và được ủ với kháng thể thứ 2(chất kháng huIgG-PE; BD Bioscience) trong 15 phút nữa, trước khi các tế bào được rửa lần nữa và sẵn sàng cho phép phân tích FACS. Hình 16 biểu thị các kết quả của các thử nghiệm liên kết FACS *in vitro của* TDB CD3/CD20. Các kết quả này cho thấy rằng các dạng kết hợp cụ thể của cánh kháng thể kháng CD3 và cánh kháng nguyên kháng khối u (ví dụ, cánh kháng CD20) đem lại các kháng thể TDB có các thuộc tính liên kết thuận lợi hơn. Hình 17 biểu thị mức ái lực liên kết hóa trị một và mức ái lực liên kết hóa trị hai đối với các TDB CD3/CD20 cụ thể này. Việc ghép cặp cụ thể 2H7v16 với các cánh kháng CD3 (ví dụ, UCHT1v9), ví dụ, đem lại TDB CD3/CD20 mà đã thể hiện khả năng liên kết mạnh một cách bất ngờ vào cả tế bào Bjab và tế bào Jurkat so với các TDB CD3/CD20 được kiểm tra khác có các cánh kháng CD20 khác nhau. Ái lực liên kết của các TDB CD3/CD20 khác có cánh kháng CD20 2H7v16 và các cánh kháng CD3 khác nhau cũng được kiểm tra (xem các hình 18-24).

B. Các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và khả năng tiêu diệt tế bào B in vitro

CD3/TDB CD20 đã được tạo ra cũng được kiểm tra về khả năng của chúng trong việc hỗ trợ quá trình tiêu diệt tế bào B và quá trình hoạt hóa tác dụng gây độc tế bào của các tế bào T. Trong các thử nghiệm này, các dòng tế bào khối u B (Bjab) là thu được từ ATCC, và PBMC được phân lập từ máu toàn phần của đối tượng cho khỏe mạnh bằng phương pháp tách Ficoll. Nếu cần thiết tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ được tách bằng kit Miltenyi theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Các tế bào được nuôi cấy trong RPMI1640 được bổ sung FBS 10% (Sigma-Aldrich) ở 37°C trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào tiêu chuẩn được làm ẩm. Đối với thử nghiệm tiêu diệt tế bào Bjab, 20.000 tế bào Bjab được ủ với các tế bào tác động ở dạng huPBMC hoặc các tế bào T được tinh chế như tỷ lệ được chỉ định cho mỗi thử nghiệm, với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của các kháng

thể TDB trong khoảng thời gian như được chỉ định cho mỗi thử nghiệm. Đối với các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B nội sinh, 200.000 huPBMC được ủ với các nồng độ khác nhau của các kháng thể TDB trong số giờ được chỉ định cho mỗi thử nghiệm. Vào lúc kết thúc của mỗi thử nghiệm, các tế bào B sống được cho ra cổng ở dạng tế bào B PI-CD19+ hoặc tế bào B PI-CD20+ bằng FACS, và số tế bào tuyệt đối là thu được bằng các hạt FITC được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong vai trò là đối chứng đếm bên trong. % mức tiêu diệt tế bào được tính toán dựa trên các đối chứng không được điều trị bằng TDB. Các tế bào T đã được hoạt hóa được phát hiện bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69.

Độ hiệu nghiệm đã thay đổi của các kháng thể TDB được tạo ra có tính song đặc hiệu đối với CD3 và phân tử sinh học thứ hai (trong trường hợp này, CD20), đề cao những đóng góp quan trọng và không thể dự đoán được của cả hai cánh kháng thể trong việc tạo ra TDB làm ví dụ sở hữu độ hiệu nghiệm cao (xem các hình 25-49).

Ví dụ 3. Xác định đặc điểm CD3/TDB CD20 (TDB CD20) làm ví dụ

Chúng tôi đã xác định đặc điểm thêm hai trong số các TDB CD3/CD20 làm ví dụ (TDB CD20) được mô tả trên đây, chất này đã thể hiện độ hiệu nghiệm cao trong thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào B *in vitro*. Cánh CD20 của mỗi kháng thể TDB là dòng thuần kháng CD20 2H7.v16 (xem hình 50), trong khi cánh CD3 là dòng thuần UCHT1v9 (ví dụ, xem tài liệu: Zhu et al. *Int. J. Cancer*. 62: 319-324, 1995) hoặc dòng thuần 40G5c có tính phản ứng chéo của cyno (ví dụ, xem hình 51), dòng thuần này có chung các hoạt tính có thể so sánh được.

Vật liệu và phương pháp

A. Sản xuất kháng thể

Các kháng thể song đặc hiệu phụ thuộc vào tế bào T (TDB) được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ như là IgG1 của người như được mô tả trên đây (Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). Các kháng thể một nửa được biểu hiện ở *E. coli* và vì vậy, không được glycosyl hóa, được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, và các cặp kháng thể một nửa đúng đắn được gắn *in vitro* như được mô tả trên đây (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Sau khi gắn, các kháng thể được tinh chế bằng Phép Sắc ký Tương tác Kỵ nước (HIC) và được xác định đặc điểm bằng phép lọc gel phân tích, phép đo phổ khối, và phương pháp điện di trên gel polyacrylamit. Các kháng thể đã được tinh chế chạy ở dạng đỉnh đơn lẻ (>99% tín hiệu) trong phương pháp lọc gel mà

không có thể kết tụ có thể phát hiện được (hình 52A), và đã không phát hiện được homodime nào bằng phép đo phổ khối (hình 52B).

B. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào B in vitro

Các dòng tế bào khối u B là thu được từ ATCC, và PBMC được phân lập từ máu toàn phần của đối tượng cho khỏe mạnh bằng phương pháp tách Ficoll. Tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ được tách bằng kit Miltenyi theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Các tế bào được nuôi cấy trong RPMI1640 được bổ sung 10% FBS (Sigma-Aldrich). Đối với các thử nghiệm tiêu diệt tế bào B, các tế bào B sống được cho ra cổng ở dạng tế bào B PI- CD19+ bằng FACS, và số tế bào tuyệt đối là thu được bằng các hạt FITC được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong vai trò là đối chứng đếm bên trong. Các tế bào T đã được hoạt hóa được phát hiện bằng mức biểu hiện trên bề mặt của CD25 và CD69. Hiện tượng kích thích Granzyme B nội bào được phát hiện bằng FACS. Nồng độ perforin trong các môi trường được phát hiện bằng ELISA (eBioscience). Tất cả các kháng thể được mua từ BD Bioscience.

C. Các nghiên cứu về độ hiệu nghiệm in vivo ở các mô hình chuột

Chuột SCID và NSG được nhân tính hóa được mua từ Jackson Labs. Chuột chuyển gen CD20 của người và chuột chuyển gen CD3 của người được tạo ra như được mô tả trên đây (Gong et al. *J. Immunol.* 174: 817-826, 2005 và de la Here et al.*J. Exp. Med.* 173: 7-17, 1991), và chuột chuyển gen kép CD20/CD3 của người được tạo ra bằng cách lai hai con chuột chuyển gen đơn lẻ. Các mô hình chuột u bạch huyết của người được tạo ra bằng cách tiêm chỉ một mình 5 x 10^6 tế bào Bjab-luxiferaza hoặc được trộn với 10 x 10^6 PBMC của đối tượng cho là người trong HBSS dưới da vào cạnh sườn phải của 40 con chuột cái. Các con chuột được điều trị trong tĩnh mạch bằng chất dẫn hoặc 0,5mg/kg TDB CD20 một giờ sau khi tiêm chủng và một tuần sau lần điều trị ban đầu. Các khối u được đo 1-2 lần cho mỗi tuần, và thể trọng được đo hai lần cho mỗi tuần lên đến 7 ngày sau lần điều trị cuối cùng. Nếu không quan sát được hiện tượng hao hụt trọng lượng nào, thì không lấy trọng lượng nữa đối với con vật đã cho. Nếu hiện tượng hao hụt trọng lượng là lớn hơn15% của tổng thể trọng, thì các con chuột bị ảnh hưởng được cân hằng ngày, và được làm chết êm ái (hoặc được đưa cho nhân viên thú y chăm sóc) nếu hiện tượng hao hụt trọng lượng vượt quá 20%. Các quan sát lâm sàng được thực hiện hai lần cho mỗi tuần suốt khoảng thời gian nghiên cứu này để theo dõi sức khỏe của các con vật; con vật bất kỳ có khối u có

kích cỡ hoặc tình trạng mà có thể cản trở sức khỏe hoặc hoạt động của con vật này được làm chết êm ái. Nếu không thì, các con vật là được làm chết êm ái 6 tháng sau lần điều trị ban đầu hoặc nếu khối u trở nên lở loét hoặc thể tích của nó vượt quá 2500mm^3.

Các mô hình chuột bệnh bạch cầu bạch huyết bào mãn tính (CLL) được dẫn xuất từ bệnh nhân được tạo ra như được mô tả trên đây (Bagnara et al. *Blood*.117: 5463-5472, 2011). Nói một cách vắn gọn, 5 x 10^5 tế bào T đã được hoạt hóa được tinh chế từ PBMC CLL và được tiêm sau hốc mắt vào chuột NSG. Sau khi ghép tế bào T, 2 x 10^7 PBMC CLL được tiêm sau hốc mắt. Sau 14 ngày, quá trình lưu thông của tế bào B và tế bào T đã được ghép được xác nhận bằng phép phân tích FACS. Các con vật đã được ghép một cách thành công được điều trị kế tiếp 3,5 tuần sau bằng các kháng thể TDB được cho dùng trong tĩnh mạch bằng phương pháp tiêm tĩnh mạch đuôi. Các con vật được làm chết êm ái 6 hoặc 14 ngày sau khi điều trị. Máu toàn phần được thu gom bằng cách xuyên thủng xoang sau hốc mắt bằng cách sử dụng các pipet được phủ heparin và được chuyển ngay lập tức vào các ống được phủ heparin, trong khi các con vật đang được gây mê, hoặc bằng mũi xuyên thủng tim cuối cùng, bằng bơm tiêm được phủ heparin sau khi làm chết êm ái bằng CO_2. Lá lách được thu gom sau khi làm chết êm ái bằng CO_2. Đối với mọi nghiên cứu, các quan sát lâm sàng được thực hiện hai lần cho mỗi tuần để theo dõi sức khỏe của các con vật. Thể trọng động vật được lấy ít nhất một lần mỗi tuần. PBMC được phân lập sau khi phân giải hồng cầu, và được phân tích bằng FACS đối với các tế bào B (muCD45+CD19+) và các tế bào T (muCD90,2+CD4+, hoặc muCD90,2+CD8+). Tất cả các kháng thể được sử dụng được mua từ BD Biosciences hoặc eBiosciences.

D. Nghiên cứu PKPD ở các con khỉ đuôi dài

Tất cả các nghiên cứu khỉ đuôi dài được thực hiện bằng cách sử dụng khỉ đuôi dài nguyên sơ, được nhân giống theo mục đích có nguồn gốc từ Trung Quốc. Đối với nghiên cứu PKPD liều đơn, 3 con khỉ đuôi dài đực được cho dùng liều mạnh chậm đơn lẻ vào tĩnh mạch IV là 1mg/kg của TDB CD20; đối với nghiên cứu liều lặp lại, 4 con khỉ đuôi dài được cho dùng liều mạnh chậm IV là 1mg/kg của TDB CD20 một lần hằng tuần đối với tổng số là 4 liều. Máu toàn phần hoặc mô được thu gom ở các thời điểm được chọn lựa đối với tế bào B và số tế bào T bằng FACS. Huyết thanh được thu gom, và được bảo quản ở -70°C cho đến khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng ELISA để xác định lượng của vật phẩm kiểm tra trong mỗi mẫu huyết thanh. Các biên dạng thời gian-nồng độ huyết thanh

từ mỗi con vật được sử dụng để ước tính các thông số dược động (pharmacokinetic-PK) bằng cách sử dụng phần mềm WinNonlin (Pharsight; Mountain View, CA).

TDB CD20 chất lượng cao được tạo ra ở dạng IgG được nhân tính hóa có độ dài đầy đủ có thuộc tính PK kháng thể thông thường

Để khám phá các thuộc tính hướng đích mà có thể ảnh hưởng đến độ công hiệu của TDB hướng đích đến tế bào B bao gồm độ đồng nhất của kháng nguyên, kích cỡ của miền ngoại bào, và khoảng cách epitop từ màng, chúng tôi đã tạo ra hơn 40 TDB khác nhau hướng đích đến các epitop trên CD3ε, CD19, CD20, CD22, CD79a, và CD79b. Các kết quả tiêu biểu được thể hiện ở hình 56I. Chúng tôi đã phát hiện ra rằng các TDB công hiệu nhất là những loại mà đã hướng đích đến các kháng nguyên đích bệnh ung thư có các miền ngoại bào (extracellular domain-ECD) nhỏ và các epitop gần với màng tế bào đích. Trong số các đích tốt nhất là CD20, CD79a, và CD79b có độ công hiệu khoảng 10ng/ml hoặc 67pM dùng cho việc tiêu diệt các tế bào B đối tượng cho bình thường bằng các tế bào T tự thân.

TDB kháng CD20/CD3 (CD20-TDB) được mô tả ở đây là phân tử theo bằng chứng về khái niệm thể hiện hoạt tính dược lý của các TDB hướng đích đến tế bào B này. TDB CD20 được tạo ra ở dạng IgG được nhân tính hóa có độ dài đầy đủ có kiểu cấu trúc kháng thể tự nhiên từ vi khuẩn, không có các homodime và thể kết tụ (hình 52). Thuộc tính dược động (PK) của TDB CD20 ở chuột, một loại không liên kết, giống với thuộc tính dược động của các kháng thể IgG khác của người, với chu kỳ bán hủy là khoảng 7 ngày (hình 53).

Khả năng tiêu diệt tế bào B bằng TDB CD20 là phụ thuộc vào tế bào T thông qua con đường granzym-perforin

Để đánh giá TDB CD20 trong vai trò là liệu pháp tiềm năng đối với các rối loạn tăng sinh tế bào, như các bệnh ác tính tế bào B CD20+, trước tiên, chúng tôi đã nghiên cứu cơ chế hoạt động của nó trong vai trò là kháng thể song đặc hiệu thu nạp tế bào T. Khác biệt với hoạt tính ADCC, hoạt tính này là cơ chế hoạt động chính dùng cho liệu pháp kháng thể đơn dòng cổ điển, TDB CD20 không cần đến vùng Fc để có được hoạt tính của nó. Phần F(ab')2 của TDB CD20 đã giữ lại cùng một độ công hiệu với IgG TDB CD20 có độ dài đầy đủ về khả năng tiêu diệt tế bào B (hình 54A). TDB CD20 là chất chủ vận theo điều kiện, cần đến quá trình biểu hiện đích, các tế bào T, và kháng thể để có được hoạt tính.

Hoạt tính tiêu diệt tế bào B của TDB CD20 là phụ thuộc vào tế bào T, khi mà đã không phát hiện thấy hiện tượng tiêu diệt tế bào B nào với PBMC được làm tiêu tan các tế bào T CD3+ (hình 54B). Quá trình biểu hiện đích là cần thiết cho việc hoạt hóa tế bào T, khi mà không có hiện tượng biểu hiện CD20 không đem lại các tế bào T đã được hoạt hóa (hình 54C). TDB CD20 có thể hoạt hóa cả tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ như được đo bằng phương pháp kích thích cả CD69 và CD25 trên các tế bào T (hình 54D). Có thể đạt được khả năng tiêu diệt tế bào B có thể so sánh được bằng một trong hai loại tế bào T trong vai trò là chất tác động, trong khi các tế bào T CD8+ dường như công hiệu hơn trong việc tiêu diệt tế bào BJAB, khi mà các tế bào T CD8+ đã đem lại mức độ tiêu diệt tế bào cao hơn con số ngang bằng của các tế bào T CD4+ (hình 54C). Tuy nhiên, hiện tượng điều hòa tăng Granzyme thì nổi trội hơn trong phạm vi các tế bào T CD8+ (hình 54E), cũng như các mức giải phóng perforin và các granzym A và B (không được thể hiện) cao hơn gắn liền với các tế bào T CD8+ được phát hiện trong môi trường này bằng ELISA (hình 54F). Các tế bào T đã được hoạt hóa có khả năng tăng sinh (hình 55). Tuy nhiên, tổng số tế bào T đã không tăng một cách đáng kể sau 24 giờ với sự có mặt của TDB CD20 và các tế bào B không có sự bổ sung xytokin *in vitro*, chắc chắn là do điều kiện nuôi cấy. Thực sự, đã quan sát được hiện tượng phát triển mạnh mẽ của tế bào T *in vivo* từ các nghiên cứu về độ hiệu nghiệm với các mô hình chuột và ở các con khỉ đuôi dài (các hình 58A và 67C).

TDB CD20 công hiệu trong việc tiêu diệt các tế bào u bạch huyết/bệnh bạch cầu B, và trong việc tiêu diệt tế bào B tự thân *in vitro*

Độ công hiệu tiêu diệt tế bào B của TDB CD20 cũng được kiểm tra với hơn một tá dòng tế bào u bạch huyết/bệnh bạch cầu B *in vitro*. Để đánh giá độ công hiệu của D20-TDB, chọn lựa 8 dòng mà trình bày các tế bào bằng một khoảng rộng của mức biểu hiện CD20 (hình 56B). Đường cong về khả năng tiêu diệt tế bào B theo liều lượng-đáp ứng được thể hiện với 8 dòng tế bào này, với PBMC được phân lập từ đối tượng cho khỏe mạnh trong vai trò là tế bào tác động (hình 56A). Đáng kể là, CD20-TDB đã không có hoạt tính đối với các tế bào SU-DHL1 mà không có sự biểu hiện CD20. Độ công hiệu của D20-TDB có tương quan phần nào với các mức khác nhau của CD20 bề mặt được phát hiện bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy (56A). Tuy nhiên, TDB CD20 là công hiệu trong việc tiêu diệt tất cả 8 dòng theo phương thức phụ thuộc liều lượng, mà EC50 nằm trong khoảng từ 0,38ng/ml đến 11ng/ml đối với thử nghiệm 24 giờ. Mức độ tiêu diệt tế bào thay đổi theo cách nào đó từ 60% đến 90% với mức lên đến 1000ng/ml TDB trong thử nghiệm 24 giờ

(hình 56C). Nhìn chung, có thể đạt được khả năng tiêu diệt tế bào B hoàn toàn bằng nồng độ kháng thể cao hơn hoặc thời gian thử nghiệm kéo dài. Các tế bào SU-DHL-1 được lấy vào trong thử nghiệm tiêu diệt này trong vai trò là đối chứng âm CD20, khi không quan sát thấy hiện tượng tiêu diệt tế bào chứng minh yêu cầu về quá trình biểu hiện đích để có được hoạt tính TDB CD20. Hoạt tính của TDB CD20 dường như cần đến mức biểu hiện đích rất thấp, khi mà tế bào Nalm-6 và tế bào SC-1 được thể hiện ở đây đều có mức biểu hiện bề mặt CD20 rất thấp (hình 56B). Ái lực liên kết hóa trị một của TDB CD20 đối với CD20 thì yếu hơn ái lực liên kết hóa trị hai của chất kháng CD20 mẹ, với K_D là 54nM được xác định bằng Scatchard. Tóm lại, trị số k_D và độ công hiệu của TDB CD20 tiêu diệt tế bào B, sự chiếm chỗ ở thụ thể cần thiết cho hoạt tính TDB CD20 là chỉ nhỏ hơn 0,1%. Các TDB được tạo ra để hướng đích đến các kháng nguyên tế bào B khác nhau thì cũng hữu hiệu trong việc làm trung gian cho khả năng tiêu diệt tế bào B như được thể hiện ở hình 56D, trong đó các TDB hướng đích đến 5 kháng nguyên tế bào B khác nhau, bao gồm TDB CD20 (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9), đã tiêu diệt từ 75% đến 90% số tế bào B. TDB CD20 còn có thể làm trung gian cho khả năng tiêu diệt các dòng u bạch huyết tế bào B bổ sung có mức biểu hiện kháng nguyên bề mặt CD20 biến đổi (hình 56E).

TDB CD20 cũng công hiệu ở mức cao trong việc tiêu diệt tế bào B tự thân, được kiểm tra với các PBMC của người được phân lập từ máu ngoại vi của đối tượng cho khỏe mạnh (hình 56F). Được thể hiện ở hình 56F là đường cong về khả năng tiêu diệt theo đáp ứng-liều lượng của 8 đối tượng cho ngẫu nhiên, cũng như đồ thị tóm tắt đối với EC50 và mức độ tiêu diệt tế bào B (hình 56G) với 1000ng/ml kháng thể trong thử nghiệm 24 giờ của 30 đối tượng cho. Trong số 30 mẫu được kiểm tra, 57% đến 96% số tế bào B bị tiêu diệt bằng kháng thể lên đến 1000ng/ml trong 24 giờ, mà EC50 nằm trong khoảng từ 0,43ng/ml đến 135ng/ml có trị số trung vị nhỏ hơn 3ng/ml. Mức độ tiêu diệt tế bào B trong 24 giờ bởi TDB CD20 là rất có thể so sánh được hoặc cao hơn khả năng tiêu diệt tế bào B bởi scFv kháng CD3/kháng CD19 (hình 56H).

TDB CD20 là công hiệu trong việc làm tiêu tan các tế bào B *in vivo* ở các mô hình chuột

Khi mà TDB CD20 được kiểm tra của chúng tôi không nhận biết các kháng nguyên CD20 và CD3 của chuột, chúng tôi đã tận dụng chuột chuyển gen CD20 của người và CD3 của người (được mô tả trên đây) để tạo ra chuột chuyển gen kép CD3/CD20 của người dùng cho các nghiên cứu kế tiếp về độ hiệu nghiệm *in vivo*. Như được thể hiện ở hình 57A,

chuột chuyển gen kép CD3/CD20 của người biểu hiện huCD3ε trên bề mặt của tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ ngoài huCD20 trên bề mặt của các tế bào B CD19+ ở mức có thể phát hiện được so với tế bào B và tế bào T được dẫn xuất của người. Với chuột chuyển gen CD20 của người, chỉ rituximab có thể làm tiêu tan các tế bào B, khi mà TDB CD20 không thể sử dụng các tế bào T của chuột không có sự biểu hiện CD3 của người (hình 57B). Trong khi với chuột chuyển gen kép CD3/CD20 của người, TDB CD20 có thể sử dụng các tế bào T của chuột biểu hiện huCD3, và công hiệu trong việc làm tiêu tan các tế bào B của chuột biểu hiện huCD20 (hình 57C). TDB CD20 dường như công hiệu hơn trong việc làm tiêu tan các tế bào B *in vivo*, khi mà ít tế bào B hơn được phát hiện ở lá lách chuột 7 ngày sau liều IV đơn lẻ của TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg, so với sau khi liều đơn của rituximab ở 10mg/kg. TDB HER2, chất này có cùng một cánh CD3 trong khi với cánh kia liên kết với HER2, được sử dụng làm đối chứng isotyp ở đây, và đã không thể hiện hoạt tính nào ở đây trong việc làm tiêu tan tế bào.

Để khám phá liều hiệu nghiệm thấp nhất củaTDB CD20 trong việc làm tiêu tan các tế bào B với chuột chuyển gen kép CD3/CD20 của người, các con chuột được điều trị bằng liều đơn của TDB CD20 bắt đầu ở mức 0,5mg/kg xuống đến 0,00005mg/kg. Sau đó,số tế bào B trong máu được theo dõi vào D1 (24 giờ sau liều dùng), D8, và D15. Đã quan sát được số tế bào B giảm vào D1, và mức tiêu tan tế bào B được duy trì lên đến D15 sau khi điều trị TDB CD20 (hình 58A). Nhất quán với quan sát này về số tế bào B trong máu, mức tiêu tan tế bào B gần như hoàn toàn ở lá lách chuột đạt được vào thời điểm D7 sau liều đơn là 0,5mg/kg, trong khi liều thấp hơn là 0,05mg/kg đem lại mức tiêu tan tế bào B lá lách một phần và đã đạt xấp xỉ mức liều ED50 (hình 58B). Nghiên cứu tiến trình-thời gian với chuột chuyển gen kép đã cho thấy rằng mức tiêu tan tế bào B là gần như hoàn toàn ở lá lách sớm đến mức là 3 ngày sau khi điều trị liều đơn ở mức 0,5mg/kg, mà không có dấu hiệu đáng kể về hiện tượng phục hồi tế bào B cho đến D14 (hình 58A). Như nhìn thấy được ở hình 58C, TDB CD20 làm trung gian cho mức tiêu tan tế bào B ở phần ngoại vi của huCD20/huCD3 chuyển gen kép, hiện tượng này được phát hiện ở máu sớm đến mức là hai giờ sau khi điều trị và được duy trì trong khoảng thời gian lên đến bảy ngày sau điều trị. Ngoài ra, tế bào T CD8+ và tế bào T CD4+ đã được hoạt hóa là có thể phát hiện được trong máu trong phạm vi hai giờ cho dùng TDB CD20 và sau đó, giảm trước thời điểm hai ngày sau điều trị (hình 58D).

Ngoài ra, TDB CD20 đã làm tiêu tan các tế bào B vùng rìa (MZB) (hình 59A và hình 59B) một cách có hiệu quả như các tế bào B thể nang (FOB) (hình 59A và hình 59C) ở lá lách chuột, sau liều IV đơn lẻ là 0,5mg/kg. Chúng tôi đã quan sát thấy rằng các tế bào B lá lách đã giảm ~ 50% từ đường chuẩn trước ngày 1 (24 giờ sau liều dùng) và tiếp tục giảm một cách nhanh chóng để đạt đến điểm thấp nhất vào ngày 3 mà được duy trì trong suốt nghiên cứu này. Điều này khác biệt rõ ràng với báo cáo trước với rituximab, trong đó vi môi trường được cho là đóng một vai trò nhất định trong tính hữu hiệu của rituximab, gợi ra một phương thức tác động khác dành cho TDB CD20 *in vivo* so với phương thức tác động dành cho rituximab. Hiện tượng hoạt hóa tế bào T của chuột thường quan sát được sớm đến mức là 30 phút sau khi điều trị TDB CD20 trong máu, và hầu hết trong phạm vi 24 giờ đầu tiên ở lá lách (các hình 59D và 59E). Sau khi hoạt hóa tế bào T, mức tăng về số tế bào T quan sát được khoảng thời điểm D2-D3 (hình 59D và 59E), do hiện tượng tăng sinh tế bào. Đến ngày 2, đa số tế bào T không còn dương tính đối với CD69, mặc dù các mức tế bào CD69+CD8+ tiếp tục nằm trong khoảng từ 10%-30% đối với phần còn lại của nghiên cứu hai tuần. Tuy nhiên, có thể là do sự chết tế bào được kích thích bởi quá trình hoạt hóa, số tế bào T có xu hướng giảm sau pha phát triển. Cuối cùng, số tế bào T sẽ phục hồi sau khi điều trị bằng TDB, gợi ra rằng không có tác dụng ức chế nào của việc điều trị TDB CD20 trong việc tái tạo tế bào T của chuột.

Chuột NSG được nhân tính hóa cũng được sử dụng để xác nhận thêm độ công hiệu của TDB CD20 trong việc làm tiêu tan tế bào B ở các mô hình chuột, và trong hoàn cảnh liều lặp lại. Các con chuột thực sự được chiêu nạp vào nghiên cứu được thể hiện ở các hình 60A-60D đã có 35%-80% số tế bào CD45+ của người trong máu ngoại vi, và khoảng của các tế bào CD4+, CD8+, và CD20+ lần lượt là 12%-25%, 2,1%-8,7%, và 32%-60% (tỷ lệ phần trăm được ghi nhận là ra khỏi cổng bạch cầu có thể sống được). Các ví dụ tiêu biểu về việc xác định đặc điểm đường chuẩn này được thể hiện ở hình 60E. Các mức của các kháng nguyên đích CD20 và CD3 từ các con chuột này được đem so sánh với các mức của các kháng nguyên đích CD20 và CD3 của đối tượng cho là người bình thường và được phát hiện là không khác biệt một cách đáng kể (hình 60F). Được thể hiện ở hình 59, chuột NSG được nhân tính hóa được điều trị bằng 3 liều dùng hằng tuần của TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg. Các tế bào B được làm tiêu tan trong máu ở thời điểm D7, mà hầu như không có tế bào B nào được phát hiện ở D21 (hình 60A). Mức tiêu tan tế bào B mạnh mẽ cũng quan sát được ở lá lách của các con chuột được điều trị bằng TDB ở thời điểm D21 (hình

60B). Ngoài ra, việc điều trị chuột NSG được nhân tính hóa bằng TDB CD20 đã kích thích hiện tượng tăng sinh tế bào T và dẫn đến mức tiêu tan tế bào B như được thể hiện ở hình 60C. Đối với các tế bào T CD8+, số tế bào của chúng đã tăng lên đến 10 lần trong máu ở thời điểm D7, và đã quay về đường chuẩn hoặc thấp hơn ở thời điểm D14 và D21 (hình 60D). Xu hướng tương tự cũng quan sát được đối với các tế bào T CD4+.

TDB CD20 là công hiệu trong việc tiêu diệt các tế bào B trong CLL *in vitro* và *in vivo*

Chúng tôi cũng đã kiểm tra độ công hiệu của TDB CD20 trong việc tiêu diệt các tế bào B bệnh bạch cầu bằng các tế bào T tự thân từ các bệnh nhân CLL, trong đó tải lượng khối u tế bào B thường cao trong khi số tế bào T thì thấp và về tiềm năng, chức năng của tế bào T có thể bị tổn hại (Riches et al. *Semin. Cancer Biol.* 20(6): 431-438, 2010). PBMC được phân lập từ máu ngoại vi của chín bệnh nhân CLL được ủ với liều cao đơn lẻ là 1000ng/ml TDB CD20 trong khoảng thời gian lên đến 48 giờ. Như được thể hiện ở hình 61A, TDB CD20 là công hiệu trong việc tiêu diệt các tế bào B trong CLL bằng các tế bào T tự thân. Đối với 2 mẫu được thể hiện, tải lượng khối u bệnh bạch cầu B là 70% với 8,4% số tế bào T CD8+ trong PBMC đối với mẫu số 1 của bệnh nhân, và 80% với 4,4% số tế bào T CD8+ đối với mẫu số 2 của bệnh nhân. TDB CD20 dường như có thể đạt được khả năng tiêu diệt tế bào B có hiệu quả với các tỷ lệ chất tác động và đích rất thấp (1:8 và 1:18 với 2 mẫu được thể hiện ở đây). Khả năng tiêu diệt các tế bào B trong CLL bằng các tế bào T tự thân bởi TDB CD20 thì tương quan ở mức cao với số tế bào T CD8+ (hình 61B). Chúng tôi đã phát hiện ra rằng hàm lượng tế bào T đã thay đổi một cách đáng kể (từ 0,4% đến 8% số tế bào đơn nhân), và thật ấn tượng là, chúng tôi quan sát thấy rằng mức độ của hiện tượng phân giải tế bào tế bào B so với các trị số trước điều trị thì tương quan ở mức cao với hàm lượng tế bào T. Bằng cách bổ sung các tế bào T CD8+ được tinh chế vào PBMC CLL, trong đó rất ít tế bào T tự thân là sẵn có, các tế bào B bệnh bạch cầu đã bị tiêu diệt một cách có hiệu quả bởi TDB CD20 theo phương thức phụ thuộc vào tế bào T (hình 61C).

TDB CD20 cũng công hiệu trong việc làm tiêu tan các tế bào bệnh bạch cầu CLL được ghép vào các con chuột (hình 62A). Tóm lại, chuột NSG được ghép bằng các tế bào bệnh bạch cầu của bệnh nhân sau khi ghép các tế bào T tự thân đã được hoạt hóa được dẫn xuất từ bệnh nhân, và việc điều trị được khởi đầu sau quá trình thiết lập đã được xác nhận về mảnh ghép bệnh bạch cầu. Kết quả nhuộm IHC của các ví dụ tiêu biểu về lá lách chuột

đã thể hiện tình trạng ghép thành công của các tế bào B bệnh bạch cầu và các tế bào T tự thân từ các bệnh nhân CLL ở chuột NSG. Sau liều đơn của phương pháp điều trị CD20-TDB ở mức 0,1mg/kg hoặc 0,5mg/kg, ít tế bào B có thể được phát hiện. Cũng đã quan sát được hiện tượng tiêu tan tế bào B với việc điều trị bằng rituximab, trong khi không phát hiện được hiện tượng tiêu tan tế bào B nào với TDB HER2 trong vai trò là đối chứng isotyp. (Hình 62B).

Trong bối cảnh của sự tiến triển của khối u, việc điều trị TDB CD20 là hữu hiệu trong việc ngăn ngừa sự tăng trưởng của khối u của bệnh u bạch huyết tế bào B với sự có mặt của PBMC của đối tượng cho là người. Các con chuột có bệnh SCID (bệnh thiếu hụt miễn dịch thể kết hợp trầm trọng) được cấy ghép bằng các tế bào Bjab của người đã phát triển các khối u có thể phát hiện được khi được điều trị bằng chất dẫn hoặc chỉ một mình TDB CD20 đến ngày 12 sau khi tiêm chủng. Ngoài ra, việc ghép chỉ một mình PBMC đã trì hoãn sự tăng trưởng thêm của khối u, nhưng các con chuột này đã phát triển các khối u có thể phát hiện được đến ngày 25 sau khi tiêm chủng. Do vậy, TDB CD20 thì cũng hữu hiệu trong việc ngăn ngừa sự tăng trưởng khối u *in vivo* với sự có mặt của các tế bào tác động PBMC (hình 63).

Độ công hiệu của TDB CD20 cần đến mức biểu hiện CD20 rất thấp

Ngoài yêu cầu khác đối với vùng Fc của kháng thể để có được hoạt tínhTDB CD20 so với chất kháng CD20 thông thường, và có thể là sự phụ thuộc khác nhau vào vi môi trường khối u, TDB CD20 dường như cũng cần đến mức biểu hiện kháng nguyên thấp hơn để có được khả năng tiêu diệt tế bào B có hiệu quả. Đối với các tế bào Bjab, tế bào này có mức biểu hiện CD20 cao (hình 64A), khả năng tiêu diệt tế bào có thể so sánh được được thực hiện với rituximab và TDB CD20 (hình 64B). Tuy nhiên, các tế bào Nalm-6, SC-1, và OCI-Ly19 có mức biểu hiện CD20 đã giảm nhiều (hình 64A) chỉ bị tiêu diệt bởi TDB CD20, trong khi không có hiện tượng tiêu diệt tế bào nào được phát hiện với rituximab (hình 64C). Số bản sao CD20 được ước tính của các dòng tế bào có hàm lượng CD20 thấp này là nhỏ hơn 500, dựa trên scatchard và dữ liệu liên kết FACS so với các tế bào Bjab (dữ liệu không được thể hiện). Ngoài ra, ái lực liên kết hóa trị một của CD20-TDB đối với CD20 là ~50nM-100nM, nhỏ hơn một cách đáng kể so với ái lực 1nM-5nM của rituximab (cả hai được đo bằng Scatchard). Tóm lại, độ công hiệu của CD20-TDB là nhất quán với ý niệm rằng quá trình khởi động TCR chỉ cần đến mức chiếm chỗ ở thụ thể thấp của 10-

100 phân tử (Purbhoo, M.A., et al. *Nat Immunol* 5:524-530, 2004; Irvine, D.J.,et al.*Nature* 419:845-849, 2002; Sykulev, Y., et al.*Immunity* 4:565-571, 1996).

TDB CD20 có hoạt tính với sự có mặt của rituximab và steroit

Vì rituximab và dạng kết hợp của nó với liệu pháp hóa học được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị các bệnh ác tính tế bào B trong lâm sàng, thật là quan trọng khi khám phá TDB CD20 có thể được sử dụng như thế nào trong phạm vi bối cảnh này, khi mà TDB CD20 và rituximab đều hướng đích đến cùng một kháng nguyên. Chúng tôi đã tận dụng DANA-rituximab, một biến thể rituximab không tác động (rituximab chứa các dạng thay thế của các gốc 265 và 297 đối với alanin (các đột biến DANA được mô tả trong các Bằng sáng chế Mỹ số 7,332,581 và 8,219,149)), chất này chỉ liên kết vào CD20 mà không có hoạt tính tiêu diệt tế bào B, như được thử nghiệm ở chuột chuyển gen kép CD20/CD3 của người (hình 64D). Việc điều trị trước các tế bào hướng đích đến tế bào B của đối tượng cho bình thường bằng phân tử rituximab trơ này mà cạnh tranh với khả năng liên kết CD20-TDB đã có tác dụng tối thiểu rõ rệt trong việc làm yếu hoạt tính của CD20-TDB. Ở các mức nồng độ DANA-rituximab lên đến 250µg/ml (mức vượt quá 5000 lần so với mức liều EC50 42ng/ml), chúng tôi quan sát được chỉ những dịch chuyển khiêm tốn nhất ở đường cong liều lượng-đáp ứng *in vitro* (mức dịch chuyển nhỏ hơn 7 lần ở EC50, 42 so với 320 ng/ml). Đáng chú ý là, TDB CD20 vẫn có hoạt tính trong hoàn cảnh này. Mặc dù EC50 của CD20-TDB đã được tăng lên đến ~7 lần với nồng độ DANA-rituximab cao hơn, nhưng mức độ tiêu diệt tế bào B thì không thay đổi một cách đáng kể, (hình 65A). Hiện tượng này là nhất quán với các phát hiện trước đó của chúng tôi rằng mức biểu hiện kháng nguyên rất thấp, hoặc mức chiếm chỗ ở thụ thể rất thấp, là cần thiết cho độ công hiệu của TDB CD20. Các quan sát *in vitro* được lặp lại *in vivo* ở chuột chuyển gen kép CD3/CD20 mà được điều trị trước bằng 2mg/kg hoặc 10mg/kg của protein DANA-rituximab và kế tiếp, được thử bằng CD20-TDB. Ở đây, chúng tôi chứng minh *in vivo* rằng TDB CD20 vẫn có hoạt tính trong việc làm tiêu tan các tế bào B ở các con chuột được điều trị trước bằng DANA-rituximab (hình 66). Các kết quả này biểu lộ tính đa năng tuyệt vời trong các liệu pháp kết hợp có triển vọng dùng cho các bệnh ác tính tế bào B.

TDB CD20 là kháng thể thu nạp tế bào T, và độ công hiệu của nó là phụ thuộc vào việc hoạt hóa các tế bào T. Cũng khám phá xem liệu phương pháp điều trị trước bằng steroit, phương pháp này về tiềm năng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch tế bào T,

có ảnh hưởng đến hoạt tính TDB CD20 hay không. TDB CD20 *in vitro* vẫn có hoạt tính trong việc tiêu diệt các tế bào B với sự có mặt của nồng độ cao của đexametason (hình 65B).

Xác nhận tiền lâm sàng TDB CD20 trong vai trò là liệu pháp tiềm năng dùng cho các bệnh ác tính tế bào B CD20+ ở các con khỉ đuôi dài

Nghiên cứu PKPD thí điểm đối với TDB CD20 cũng được thực hiện ở các con khỉ đuôi dài. Trong nghiên cứu liều đơn, trong đó 3 con vật được điều trị một lần trong tĩnh mạch bằng 1mg/kg TDB CD20, mức tiêu tan tế bào B hoàn toàn quan sát được trong máu (hình 67A), cũng như ở lá lách và hạch bạch huyết (các hình 67B và 67C), 7 ngày sau khi điều trị bằng kháng thể. Các đối chứng chất dẫn theo lịch sử được thể hiện ở dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của 4 con vật được điều trị bằng chất dẫn (hình 67D). Đã không quan sát thấy hiện tượng hao hụt tế bào T rõ ràng nào, khi mà cả tế bào T CD8+ và tế bào T CD4+ đều ở mức có thể so sánh được hoặc mức cao hơn so với đối chứng, khi được tính toán ở dạng % của các bạch huyết bào. Hiện tượng hoạt hóa tế bào T được phát hiện trong máu 4 giờ sau khi cho dùng thuốc. Đã không quan sát thấy hiện tượng hao hụt tế bào T nào, và dường như cao hơn số tế bào T CD8+ được phát hiện trong máu 7 ngày sau khi điều trị (hình 67A).

Tác dụng lâu dài của việc điều trị TDB CD20 đối với các tế bào miễn dịch cũng được kiểm tra với nghiên cứu liều lặp lại 4 tuần, sau đó là khoảng thời gian phục hồi 8 tuần. Trong máu từ 4 con vật được điều trị bằng liều dùng hằng tuần là 1mg/kg, số tế bào B và số tế bào T, cũng như nồng độ huyết thanh của TDB CD20, được đo và vẽ đồ thị đối với mỗi con vật riêng biệt trong 77 ngày (hình 68A). Ở tất cả 4 con vật, các tế bào B không được phát hiện ở máu ngay sau khi điều trị, và đã không trở lại chừng nào mà nồng độ huyết thanh của TDB CD20 vẫn ở trên 100ng/ml (con vật 4502 so với các con vật 4001, 4002, và 4503). Số tế bào T CD8+, cũng như số của các tế bào T CD4+ đến mức độ thấp hơn, đã tăng lên một cách đáng kể sau liều thứ nhất, và dần dần quay về trong phạm vi 25%-150% của các trị số đường chuẩn. Tóm lại, TDB CD20 có hoạt tính ở mức cao trong việc làm tiêu tan các tế bào B, mà không làm tổn hại các tế bào T.

Thuộc tính PK của TDB CD20 cũng được tóm tắt ở hình 68B, với nồng độ huyết thanh của TDB CD20 được đo từ cả hai nghiên cứu. Như được thể hiện đối với nghiên cứu liều lặp lại, TDB CD20 đã duy trì sự tiếp xúc tốt xuyên suốt, với CL ở khoảng 17ml/ngày/kg

trong suốt liều thứ nhất (D0-D7). Độ thanh thải do đích làm trung gian dường như cao hơn trong suốt liều thứ nhất (D0-D7), khi mà trị số CL đã giảm đến khoảng 6ml/ngày/kg trong suốt liều thứ tư (D21-28).

Dạng kết hợp của TDB CD20 với chất đối kháng PD-L1 ở mô hình khối u cùng gen

Độ hiệu nghiệm in vivo của TDB CD20 ở dạng kết hợp với chất đối kháng PD-L1 (kháng thể kháng PD-L1 isotyp IgG2a của chuột, 25A1, với các đột biến DANA) ở mô hình khối u cùng gen cũng được kiểm tra. Trong nghiên cứu này, các tế bào u bạch huyết B của chuột A20-huCD20 mà biểu hiện CD20 của người và PD-L1 của chuột trên bề mặt tế bào của chúng được sử dụng để tạo ra mô hình khối u cùng gen (ví dụ, xem hình 69A). TDB CD20 được sử dụng là TDB 2H7v16/2C11 isotyp IgG2a của chuột được tạo ra ở dạng thức chốt-trong-lỗ (K&H) (ví dụ, xem tài liệu: Atwell et al., *J Mol Biol.*, 270:26-35, 1997), trong đó cánh "chốt" là chất kháng CD20 2H7v16 và cánh "lỗ" là chất kháng CD3 2C11 (Leo et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:1374-8, 1987). Chất đối kháng PD-L1 được sử dụng là kháng thể kháng PD-L1 isotyp IgG2a của chuột với các đột biến Fc DANA (dạng thay thế các gốc 265 và 297 đối với alanin; ví dụ, xem tài liệu: các Bằng sáng chế Mỹ số 7,332,581 và 8,219,149).

Vào ngày 7, các con chuột 65 Balb/C được tiêm chủng dưới da vào vùng ngực bên phải bằng 2,5 triệu tế bào A20pRK-CD20-GFP trong HBSS với thể tích là 100µl (không vượt quá 200µl). Các con chuột được phép tăng trưởng khối u. Sau đó, cân và đo các con chuột này 1 đến 2 lần cho mỗi tuần cho đến khi khối u đã đạt được thể tích khối u trung bình là xấp xỉ 100mm^3 đến 200mm^3 (xấp xỉ 7 ngày sau khi tiêm chủng). Sau đó, các con vật được chia thành bốn nhóm điều trị dưới đây: nhóm 1: 2,5 triệu A20/CD20, chất dẫn, một lần mỗi tuần x 3, IV, n=9; nhóm 2: 2,5 triệu A20/CD20, TDB kháng CD20xCD3 K&H (IgG2 2H7v16-2C11 của chuột), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, n=9; nhóm 3: 2,5 triệu A20/CD20, aPDL1 (25A1, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP, n=9; và nhóm 4: 2,5 triệu A20/CD20, aPDL1 (25A1, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP + TDB kháng CD20xCD3 K&H (IgG2 2H7-2C11 của chuột), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, n=9. Các con chuột không được thu nạp vào một trong số các nhóm điều trị trên đây do thể tích khối u không tương tự được làm chết êm ái. Việc điều trị bắt đầu vào ngày 0, và tất cả việc dùng liều kháng thể được thực hiện trong tĩnh mạch với thể tích là 100ml như được mô tả trên đây.

Khối u được đo 1-2 lần cho mỗi tuần. Thể trọng được đo hai lần cho mỗi tuần lên đến 7 ngày sau lần điều trị cuối cùng. Nếu không quan sát thấy hiện tượng hao hụt trọng lượng nào, thì không lấy trọng lượng nữa. Nếu quan sát thấy mức hao hụt trọng lượng là >15%, thì các con chuột bị ảnh hưởng được cân hằng ngày và được làm chết êm ái nếu hiện tượng hao hụt trọng lượng là lớn hơn hoặc bằng 20%. Đối với toàn bộ nghiên cứu này, các quan sát lâm sàng được thực hiện hai lần cho mỗi tuần để theo dõi sức khỏe của các con vật, và con vật bất kỳ có khối u mà có kích cỡ hoặc tình trạng mà có thể cản trở sức khỏe hoặc hoạt động của con vật thì được làm chết êm ái.

Như được trình bày ở hình 69B, phương pháp điều trị kết hợp TDB CD20 với kháng thể kháng PD-L1 (nhóm 4) đã thể hiện tác dụng hiệp trợ và bất ngờ trong việc ức chế sự tăng trưởng khối u khi so với việc điều trị bằng TDB CD20, kháng thể kháng PD-L1, hoặc chỉ chất dẫn mà thôi.

Dạng kết hợp của TDB CD20 với chất đối kháng PD-1 ở mô hình khối u cùng gen

Ngoài ra, độ hiệu nghiệm *in vivo* của TDB CD20 ở dạng kết hợp với chất đối kháng PD-1 (kháng thể kháng PD1 isotyp IgG2 của chuột, 8F11, với các đột biến DANA) cũng được kiểm tra ở mô hình chuột u bạch huyết B cùng gen A20/huCD20. Trong nghiên cứu này, TDB CD20 được sử dụng là TDB 2H7v16/2C11 isotyp IgG2a của chuột, và chất đối kháng PD-1 được sử dụng là kháng thể kháng PD-1 isotyp IgG2 của chuột với các đột biến Fc DANA.

Các tế bào u bạch huyết B của chuột A20 được chuyển nhiễm để biểu hiện GFP và CD20 của người và kế tiếp tế bào đơn lẻ được phân loại dùng cho việc chọn lựa dòng thuần và phát triển dùng cho việc ghép. Các con chuột Balb/c cái (Charles River; Hollister, CA) 8-10 tuần tuổi được tiêm chủng dưới da ở vùng ngực bên phải bằng 2,5 triệu tế bào A20.hCD20-GFP. Khi khối u đạt đến thể tích khối u trung bình là 100mm^3 đến 200mm^3, các con chuột được thu nạp và được lấy ngẫu nhiên vào một trong bốn nhóm điều trị (n=9 con/nhóm) và việc điều trị bằng kháng thể bắt đầu vào ngày 1 như sau: nhóm 1 (2,5 triệu A20/CD20, chất dẫn, một lần mỗi tuần x 3, IV); nhóm 2 (2,5 triệu A20/CD20, TDB kháng CD20xCD3 K&H (IgG2 2H7v16-2C11 của chuột), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV); nhóm 3 (2,5 triệu A20/CD20, chất kháng PD1 (8F11, mIgG2a DANA), 10 mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP); và nhóm 4 (2,5 triệu A20/CD20, chất kháng PD1 (8F11, mIgG2a

DANA), 10mg/kg, ba lần mỗi tuần x 3, IP + TDB kháng CD20xCD3 K&H (IgG2 2H7v16-2C11 của chuột), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV).

Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn hoặc TDB CD20 ở mức 0,5mg/kg hằng tuần IV trong 3 tuần, và/hoặc kháng thể kháng PD-1 ở 10mg/kg IV đối với liều thứ nhất, sau đó là cho dùng theo liều IP 3 lần mỗi tuần trong 3 tuần. (N=9 con/nhóm)

Như được trình bày ở các hình108A và 108B, phương pháp điều trị kết hợp TDB CD20 với kháng thể kháng PD-1 (nhóm 4) đã thể hiện tác dụng hiệp trợ và bất ngờ trong việc ức chế sự tăng trưởng khối u khi so với việc điều trị bằng TDB CD20, kháng thể kháng PD-1, hoặc chỉ một mình chất dẫn.

Ví dụ 4. Tạo ra và xác định đặc điểm TDB CD3/FcRH5 (TDB FcRH5) làm ví dụ

Chúng tôi cũng đã khám phá khả năng của các kháng thể TDB trong việc thu nạp các hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào T trong việc tiệt trừ các tế bào khối u qua việc nhận biết một kháng nguyên bề mặt tế bào khác, FcRH5. Vì mục đích này, chúng tôi đã tạo ra và xác định đặc điểm các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu có cánh kháng CD3 và cánh kháng FcRH5 (TDB FcRH5). Như được mô tả trên đây, các TDB FcRH5 được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ như là IgG1 của người, như được mô tả trên đây (Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). Các kháng thể một nửa được biểu hiện ở *E. coli*, được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, và các cặp kháng thể một nửa đúng đắn được gắn *in vitro* như được mô tả trên đây (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Sau khi gắn, các TDB FcRH5 được tinh chế bằng Phép Sắc ký Tương tác Kỵ nước (HIC) và được xác định đặc điểm bằng phép lọc gel phân tích, phép đo phổ khối, và phương pháp điện di trên gel polyacrylamit, như được mô tả trên đây. Cánh kháng FcRH5 được sử dụng trong việc tạo các TDB FcRH5 là cánh của kháng thể kháng FcRH5 1G7, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 268 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 269. Các cánh kháng CD3 được kiểm tra trong việc tạo các TDB FcRH5 bao gồm UCHT1v9, 40G5c, và 38E4v1.

Các TDB FcRH5 đặc hiệu được kiểm tra về khả năng liên kết vào các tế bào T CD8+ (khả năng liên kết CD3), cũng như hoạt tính, như được đánh giá bằng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro*.

A. Ái lực liên kết

Các mức ái lực liên kết đối với mỗi kháng thể trong số các TDB FcRH5 được kiểm tra bằng phép phân tích FACS, như được mô tả trên đây đối với các TDB CD20. Nói một cách vắn gọn, đối với các thử nghiệm liên kết FACS, các tế bào T CD8+ được ủ với các nồng độ khác nhau của kháng thể TDB FcRH5 ở 4°C trong 30 phút, sau đó, các tế bào được rửa và được ủ với kháng thể thứ 2 (chất kháng huIgG-PE; BD Bioscience) trong 15 phút nữa, trước khi các tế bào được rửa lần nữa và sẵn sàng cho phép phân tích FACS. Hình 70 biểu thị các kết quả của các thử nghiệm liên kết FACS *in vitro của* các TDB FcRH5. Các kết quả này cho thấy rằng dạng kết hợp cụ thể của cánh kháng thể khángCD3, 38E4v1, ghép cặp với cánh kháng FcRH5, 1G7, đem lại kháng thể FcRH5 với ái lực liên kết cao hơn đối với các tế bào tác động.

B. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào đích MOLP-2 in vitro

Các TDB FcRH5 đã được tạo ra cũng được kiểm tra về khả năng của chúng trong việc hỗ trợ tiêu diệt các tế bào đích MOLP-2 biểu hiện FcRH5 và quá trình hoạt hóa tác dụng gây độc tế bào của các tế bào T. Độc tính tế bào *in vitro được* theo dõi bằng phương pháp đo đếm tế bào theo dòng chảy. Các tế bào đích được đánh dấu bằng CFSE theo quy trình của nhà sản xuất (Invitrogen, số C34554). Các tế bào đích được đánh dấu bằng carboxyfluorescein suxinimidyl este (CFSE) và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ PBMC của người được trộn theo tỷ lệ 3:1, có hoặc không có TDB trong 48 giờ. Các tế bào được tái tạo huyền phù với thể tích ngang bằng của PBS + 2% FBS + EDTA 1mM + propidi iot (PI). Phép phân tích đo đếm tế bào theo dòng chảy được thực hiện trên FACSCalibur theo dạng thức tự động hóa. Số tế bào đích sống được đếm bằng cách cho qua cổng trên các tế bào âm tính đối với CFSE+/PI. Tỷ lệ phần trăm của độc tính tế bào được tính toán như sau: độc tính tế bào theo % (số tế bào đích sống không có TDB – số tế bào đích sống có TDB) / (số tế bào đích sống không có TDB) x 100. Như được trình bày ở các hình 71A và 71B, các TDB FcRH5 với UCHT1v9 hoặc 38E4v1 đối với cánh kháng CD3 của chúng đã thể hiện khả năng tiêu diệt tế bào đích MOLP-2 *in vitro* mạnh mẽ so với TDB FcRH5 có 40G5c trong vai trò là cánh kháng CD3 của nó.

Khi được kiểm tra đối với các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T, các hình 72A-72D biểu thị rằng các TDB FcRH5 với UCHT1v9 hoặc 38E4v1 đối với cánh kháng CD3 của chúng có khả năng kích thích một cách mạnh mẽ hoạt tính tế bào T *in vitro*, so với TDB FcRH5 có 40G5c trong vai trò là cánh kháng CD3 của nó. Trong các thử nghiệm này, các tế bào

đích và các tế bào T CD8+ đã được tinh chế được trộn với sự có mặt hoặc sự vắng mặt của TDB và hiện tượng hoạt hóa tế bào T được phân tích bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Vào lúc kết thúc việc ủ, các tế bào được nhuộm bằng CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) và CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Theo cách khác, sau khi nhuộm bề mặt bằng CD8-FITC và CD69-PE, các tế bào được cố định và làm cho thấm được bằng dung dịch Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) và nội bào được nhuộm bằng chất kháng granzyme B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). Hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đánh giá theo tỷ lệ phần trăm của tế bào CD8+CD69+, tế bào CD8+CD107a+, và tế bào CD8+CD69+GranzymeB+.

Ví dụ 5. Tạo ra và xác định đặc điểm các TDB CD3/HER2 (TDB HER2) làm ví dụ

Chúng tôi cũng đã khám phá khả năng của các kháng thể TDB trong việc thu nạp các hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào T trong việc tiệt trừ các tế bào khối u qua việc nhận biết một kháng nguyên bề mặt tế bào khác, HER2. Vì mục đích này, chúng tôi đã tạo ra và xác định đặc điểm các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu có cánh kháng CD3 và cánh kháng HER2 (TDB HER2). Như được mô tả trên đây, các TDB HER2 được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ như là IgG1 của người, như được mô tả trên đây(Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). Các kháng thể một nửa được biểu hiện ở tế bào *E. coli* hoặc tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, và các cặp kháng thể một nửa đúng đắn được gắn *in vitro* như được mô tả trên đây (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Nếu việc sản xuất kháng thể TDB được thực hiện ở các tế bào CHO, thì kháng thể này đã bao gồm một đột biến không glycosyl hóa, ví dụ, ở gốc N297 (ví dụ, N297G), sao cho kháng thể TDB là biến thể không tác động và không thể khởi đầu độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (ADCC). Sau khi gắn, các TDB HER2 được tinh chế bằng Phép Sắc ký Tương tác Kỵ nước (HIC) và được xác định đặc điểm bằng phép lọc gel phân tích, phép đo phổ khối, và phương pháp điện di trên gel polyacrylamit, như được mô tả trên đây. Một cánh kháng HER2 được sử dụng trong việc tạo TDB HER2 là cánh của kháng thể kháng HER2 hu4D5, bao gồm(a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 270 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 271. Các TDB HER2 bổ sung được tạo ra để hướng đích đến các vùng khác nhau của miền ngoại bào (ECD) của HER2. Một kháng thể kháng HER2, 2C4 được sử dụng làm cánh kháng HER2 bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 593 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID

NO: 594. Một kháng thể kháng HER2 khác được sử dụng làm cánh kháng HER2 là cánh của kháng thể kháng HER2, 7C2 bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 595 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 596. Các cánh kháng HER2 khác được sử dụng trong việc tạo TDB HER2 bao gồm các biến thể ái lực hu4D5, hu4D5.91A và hu4D5.Y100A (được mô tả trong US 7,435,797).

CácTDB HER2 đặc hiệu được kiểm tra về khả năng liên kết vào các tế bào T CD8+ (khả năng liên kết CD3) và các tế bào SKBR3 (khả năng liên kết Her2), cũng như hoạt tính, như được đánh giá bằng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro*.

A. Ái lực liên kết

Các mức ái lực liên kết của mỗi kháng thể trong số các TDB HER2 được kiểm tra bằng phép phân tích FACS, như được mô tả trên đây đối với các TDB CD20. Nói một cách vắn gọn, đối với các thử nghiệm liên kết FACS, các tế bào Jurkat (đối với kháng nguyên CD3), các tế bào CD8+ của người (đối với kháng nguyên CD3), hoặc SKBR3 (đối với kháng nguyên Her2) được ủ với các nồng độ khác nhau của các kháng thể TDB HER2 ở 4°C trong 30 phút, sau đó, các tế bào được rửa và được ủ với kháng thể thứ 2 (chất kháng huIgG-PE, BD Bioscience; hoặc chất kháng huIgG-AlexaFluor647, Southern Biotech) trong 15 phút nữa, trước khi các tế bào được rửa lần nữa và sẵn sàng cho phép phân tích FACS. Giá trị trung bình nhân của mức phát huỳnh quang được đọc bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Các hình 73, 76A, 78A-78C, 79A, và 80A-80B biểu thị các kết quả của các thử nghiệm liên kết FACS *in vitro của* TDB HER2. Nhiều cánh HER2 mà liên kết với các vùng khác nhau của HER2 được kiểm tra ở dạng kết hợp với nhiều cánh CD3 mà liên kết với các vùng khác nhau của CD3ε để xác định đặc điểm các thuộc tính liên kết của mỗi dạng kết hợp. Hình 76A đem lại cấu trúc tinh thể của ECD HER2 và cấu trúc tinh thể của CD3ε và làm nổi bật các vùng mà mỗi cánh HER2 và CD3 khác nhau liên kết vào đó. Kháng thể hu4D5 HER2 được gọi là trastuzumab và liên kết vào epitop ở miền IV của HER2 là vùng protein gần nhất với màng tế bào. Kháng thể đơn dòng tái tổ hợp được nhân tính hóa 2C4 (rhuMAb 2C4) còn được gọi là pertuzumab mà liên kết vào epitop ở miền II của HER2 là 50 Angstrom tính từ nơi hu4D5 liên kết. Pertuzumab (PERJETA®, Genentech, Inc, South San Francisco) là chất đầu tiên trong nhóm mới gồm các chất được gọi là các chất ức chế dime hóa HER (HER dimerization inhibitor-HDI) và hoạt động nhằm

ức chế khả năng của HER2 trong việc tạo các heterodime hoặc homodime có hoạt tính với các thụ thể HER khác (như EGFR/HER1, HER2, HER3 và HER4) (Harari and Yarden. *Oncogene* 19:6102-6114, 2000; Yarden and Sliwkowski. *Nat. Rev.Mol. Cell Biol.* 2:127-137, 2001; Sliwkowski. *Nat. Struct. Biol.* 10:158-159, 2003; Cho et al. *Nature* 421:756-60, 2003; và Malik et al. *Pro. Am. Soc. Cancer Res.* 44:176-177, 2003). Kháng thể kháng HER2 của chuột 7C2 liên kết vào epitop ở miền I của HER2 (Công bố đơn PCT số WO 98/17797) là 100 Angstrom cách xa với vùng HER2 được liên kết bởi hu4D5 (hình 76A).

Ngoài ra, ái lực liên kết của TDB HER2 được kiểm tra với nhiều cánh kháng CD3. Một trong số các cánh kháng HER2 đã cho được kết hợp với các cánh hướng đích đến CD3 có ái lực cao của người như SP34 và 38E4v1. Các dạng kết hợp TDB HER2 khác bao gồm các cánh hướng đích đến CD3 có ái lực thấp của người 40G5c hoặc cánh hướng đích đến CD3 của chuột là 2C11. UCHT1v9 đối với cánh kháng CD3 của nó và hu4D5 đối với cánh kháng HER2 của nó, trong bản mô tả này được gọi là TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) hoặc TDB HER2, được đem so sánh với kháng thể kháng HER2, trastuzumab, và các đoạn Fab-trastuzumab trong thử nghiệm Scatchard cạnh tranh (Ramirez-Carrozzi et al.*Nature Immunology*. 12:1159-1166, 2011).Trong thử nghiệm này, khả năng liên kết vào SKBR-3 được xác định bằng sự liên kết cạnh tranh của ^{125}I-trastuzumab Fab với trastuzumab, Fab-trastuzumab, hoặc TDB HER2 song đặc hiệu. Hình 74A biểu thị các kết quả của thử nghiệm Scatchard cạnh tranh *in vitro của* TDB HER2.

B. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào đích MCF7 và SKBR3 in vitro

Các dạng kết hợp TDB HER2 của một trong số ba cánh kháng HER2 (hu4D5, 2C4 và 7C2) với cánh kháng CD3 40G5c ái lực thấp hoặc 38E4v1 ái lực cao được kiểm tra *in vitro* về khả năng của chúng trong việc làm trung gian cho khả năng tiêu diệt tế bào đích của các tế bào MCF7 hoặc SKBR3 biểu hiện HER2 (hình 77). Hoạt tính *in vitro của* các TDB hu4D5 có một trong hai cánh kháng CD3 đã chứng tỏ là hữu hiệu hơn TDB 2C4 và TDB 7C2 trong việc làm trung gian cho khả năng tiêu diệt SKBR3 và MCF7 tối đa như được đo bằng EC50 của chúng (hình 78). Hoạt tính tiêu diệt này còn phụ thuộc vào cánh CD3 được sử dụng. Dạng kết hợp của cánh kháng CD3 38E4v1 với một cánh bất kỳ trong số các cánh kháng HER2 hu4D5, 2C4, hoặc 7C2 thì hiệu nghiệm hơn dạng kết hợp trong số các dạng kết hợp TDB HER2 40G5c (hình 79). Việc kiểm tra thêm 6 dạng kết hợp TDB

HER2 đã cho thấy rằng hoạt tính tiêu diệt tế bào đích của chúng là không phụ thuộc vào mức biểu hiện HER2 ở các tế bào đích. Hình 80 biểu thị rằng TDB HER2 không có tính chọn lọc đối với các tế bào đích SKBR3HER2 biểu hiện HER2 cao so với các tế bào đích MCF7 biểu hiện HER2 thấp. Thay vào đó, hoạt tính của TDB HER2 phụ thuộc vào ái lực của cánh kháng HER2 đối với HER2 (hình 81). Các TDB HER2 ái lực thấp đã giữ lại hoạt tính trên các tế bào MCF7 biểu hiện HER2 thấp và không thể tiêu diệt một cách chọn lọc các tế bào SKBR3 được khuếch đại HER2 (hình 82).

TDB HER2 cũng được thử nghiệm về tính đặc hiệu của cánh kháng HER2 đối với các epitop HER2 tương ứng của chúng. Hoạt tính tiêu diệt của TDB HER2 hu4D5-40G5c bị hạn chế khi được kết hợp với các mức nồng độ tăng dần của Trastuzumab (hu4D5). Tuy nhiên, tính hiệu quả của trastuzumab không bị ảnh hưởng bởi dạng kết hợp của hu4D5 TDB với kháng thể hu4D5 (hình 83). Trái lại, khả năng tiêu diệt tế bào đích như qua trung gian 2C4-40G5c hoặc 7C2 38E4v1 như được phong bế bằng phương pháp cho dùng đồng thời các kháng thể đơn đặc hiệu hóa trị hai lần lượt là pertuzumab (2C4) hoặc 7C2 (hình 83). Khi các cánh kháng HER2 bổ sung được kiểm tra trong nhiều thử nghiệm ái lực, tất cả các dòng thuần thể hiện hoạt tính TDB HER2 vừa hoặc cao đã cạnh tranh với trastuzumab hoặc pertuzumab (hình 84). Đối với việc nhận diện các TDB ứng viên cần được thử nghiệm *in vivo*, cánh CD3 ái lực cao (38E4v1, 38E4 và SP34) và cánh CD3 ái lực thấp (40G5c và 2C11) được kiểm tra *in vitro* với các tế bào T CD3+ được nhân tính hóa được dẫn xuất từ chuột ở dạng kết hợp với các cánh kháng HER2 là hu4D5, 2C4, và 7C2 (các hình 85-86). Từ thử nghiệm này, ba TDB ứng viên được chọn lựa dựa trên hoạt tính tiêu diệt của chúng để xác định đặc điểm thêm *in vivo*: hu4D5-SP34, hu4D5-2C11, và 2C4-38E4. Việc điều trị các con vật mang khối u biểu hiện HER2 bằng TDB HER2 hu4D5-2C11 đem lại mức tăng về tế bào CD45+ và tế bào CD8+ ở khối u sớm đến mức là 4 giờ sau điều trị. Khi phân tích thêm, khối u được điều trị bằng TDB HER2 đã cho thấy mức tăng về các tế bào TIFNγ+ và các tế bào T PD1+ CD8+ cũng như sự có mặt tăng lên của các tế bào điều hòa T (Treg) (hình 87B). Quá trình phát hiện tình trạng tăng miễn dịch thâm nhiễm vào khối u thì cũng tương quan với mức giảm về thể tích khối u của các con vật được điều trị bằng TDB HER2 so với việc điều trị bằng đối chứng chất dẫn (hình 87A). Ở hình 88A, cánh kháng HER2 hu4D5 được kết hợp với cánh kháng CD3 ái lực thấp, 2C11 hoặc cánh kháng CD3 ái lực cao, SP34, cả hai đem lại sự thoái triển của khối u ở các con chuột HER2 chuyển gen. Tuy nhiên, đã không quan sát thấy đáp ứng này với cánh kháng

HER2 ái lực thấp hơn 2C4 được kết hợp với cánh kháng CD3 ái lực cao 38E4 (các hình 88A-88B).

TDB HER2 cũng được đem so sánh với trastuzumab hóa trị hai và các đoạn Fab-trastuzumab về khả năng của nó trong việc ức chế một cách trực tiếp hiện tượng tăng sinh SKBR3. Các tế bào đích SKBR3 biểu hiện HER2 được dàn mỏng trong các đĩa 96 lỗ ở mật độ là 5×10^3 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm để có được sự gắn kết tế bào trước khi điều trị bằng đoạn kháng thể hoặc kháng thể được chỉ định. Hiện tượng tăng sinh của tế bào/khả năng sống của tế bào được phân tích sau 6 ngày điều trị bằng Thử nghiệm về Khả năng Sống của Tế bào Phát quang TITERGLO® (Promega, Madison, WI). Các kết quả của thử nghiệm này được thể hiện ở hình 74B. Ngoài ra, thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro được* thực hiện với trastuzumab, trastuzumab được tạo ra ở *E. coli*, và TDB HER2 để đo khả năng của chúng trong việc kích thích độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (ADCC) do tế bào NK làm trung gian (Jefferis *Trends in Pharmacological sciences*. 30: 356-362, 2009; Simmons et al. *Journal of Immunological Methods*. 263: 133-147, 2002). Các kháng thể được tạo ra ở *E. coli* không được glycosyl hóa, điều này đem lại khả năng liên kết FcγR bị suy yếu, đều này là cần thiết để làm trung gian cho ADCC. Thử nghiệm độc tính tế bào được thực hiện như trong tài liệu: Junttila et al. (*Cancer Research.* 70: 4481-4489, 2010) bằng Kit Phát hiện Độc tính tế bào; LDH (Roche, Mannheim, Đức). Nói một cách vắn gọn, các tế bào đã được phân giải được phát hiện bằng hiện tượng giải phóng lactat dehydrogenaza (lactate dehydrogenase-LDH) sau 4 giờ điều trị bằng kháng thể được chỉ rõ. Các kết quả này được thể hiện ở hình 74C.

Các TDB HER2 đã được tạo ra cũng được kiểm tra về khả năng của chúng trong việc hỗ trợ quá trình tiêu diệt các tế bào SKBR3 biểu hiện HER2 đích và quá trình hoạt hóa tác dụng gây độc tế bào của các tế bào T. Độc tính tế bào *in vitro được* theo dõi bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Các tế bào đích được đánh dấu bằng carboxyfluorescein suxinimidyl este (CFSE) theo quy trình của nhà sản xuất (Invitrogen, số C34554). Các tế bào đích được đánh dấu bằng CFSE và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ PBMC của người được trộn ở tỷ lệ E:T nhất định (như được chỉ định ở các ghi chú của hình), có hoặc không có TDB trong 24 giờ. Vào lúc kết thúc việc ủ, các tế bào được nhấc lên bằng trypsin và được thu gom từ đĩa. Các tế bào được tái tạo huyền phù với thể tích ngang bằng của PBS + 2% FBS + EDTA 1mM + propidi iot (PI). Phép phân tích đo đếm tế bào theo dòng chảy được thực hiện trên FACSCalibur theo dạng thức tự động hóa.

Số tế bào đích sống được đếm bằng cách cho qua cổng trên các tế bào âm tính đối với CFSE+/PI. Tỷ lệ phần trăm của độc tính tế bào được tính toán như sau: độc tính tế bào theo % (số tế bào đích sống không có TDB – số tế bào đích sống có TDB) / (số tế bào đích sống không có TDB) x 100. Như được trình bày ở hình 75, TDB HER2 đã thể hiện khả năng tiêu diệt tế bào đích SKBR3 *in vitro* mạnh mẽ so với TDB HER2 có biến thể ái lực hu4D5 91A hoặc Y100A trong vai trò là cánh kháng HER2 của nó (EC50 của TDB hu4D5/UCHT1v9 = 0,1ng/ml; TDB hu4D5.91A/ UCHT1v9 = 25,5ng/ml; hu4D5.Y100A/ UCHT1v9 TDB = không thể xác định được).

Ngoài ra, ái lực liên kết của biến thể kháng HER2 hu4D5 (0,4nM) vào miền ngoại bào (ECD) của HER2 là cao hơn các cánh HER2 2C4 (2,0nM) và 7C2 (1,7nM), điều này được thể hiện ở hình 76B. Ngoài ra, hình 76C biểu thị TDB HER2 hu4D5 là chất trung gian công hiệu hơn về khả năng tiêu diệt tế bào đích MCF7 so với TDB HER2 2C4 và TDB HER2 7C2. Động lực học về khả năng tiêu diệt được kích thích bởi TDB HER2 được thử nghiệm thêm. Như nhìn thấy được ở hình 94A, đã không phát hiện được hoạt tính tiêu diệt đáng kể nào ở thời điểm 4 đến 12 giờ. Khả năng tiêu diệt mạnh mẽ được phát hiện ở thời điểm 24 giờ và hoạt tính tiêu diệt đã tăng lên qua thời gian. Như được thể hiện ở các hình 90A – 90C và 92C, việc so sánh thêm các cánh kháng CD3 của TDB HER2 hu4D5 đã thể hiện tính hữu hiệu của các dòng thuần khác nhau trong việc làm trung gian cho khả năng tiêu diệt các tế bào SKBR3 biểu hiện HER2. Cụ thể, hai TDB HER2, hu4D5/38E4c và hu4D5/40G5c, thì hữu hiệu ở mức đáng ngạc nhiên hoặc tốt hơn trong việc làm trung gian cho khả năng tiêu diệt tế bào đích so với TDB HER2 hu4D5/SP34 (các hình 90B và 90C).

Khi được kiểm tra đối với các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T, hình 89 biểu thị rằng TDB HER2 có khả năng kích thích một cách mạnh mẽ hoạt tính tế bào T *in vitro*, so với TDB HER2 có biến thể ái lực hu4D5 91A hoặc Y100A trong vai trò là cánh kháng HER2 của nó. Ba cánh kháng CD3 (SP34, 38E4c, và 40G5c) của TDB HER2 hu4D5 được thử nghiệm đã thể hiện các mức ái lực liên kết khác nhau đối với kháng nguyên CD3 trên các tế bào T CD8+ của người, như nhìn thấy được ở hình 91A. Tuy nhiên, tất cả ba TDB HER2 có thể làm trung gian cho hiện tượng hoạt hóa tế bào T CD8+ (hình 91B). Phép phân tích bổ sung về khả năng của các cánh kháng CD3 là 38E4 và 38E4c của TDB HER2 hu4D5 trong việc làm trung gian cho quá trình hoạt hóa tế bào T CD8+ được thể hiện ở hình 92D. Động lực học về hiện tượng hoạt hóa tế bào T được kích thích bởi TDB HER2 được thử

nghiệm thêm. Các dấu hiệu sớm của hiện tượng hoạt hóa tế bào T (CD69) đã xuất hiện 4giờ sau khi việc điều trị TDB HER2 được khởi đầu. Tuy nhiên, các dấu ấn hoạt hóa muộn (CD107a ngoại bào) được phát hiện sau ở thời điểm 24 giờ (hình 94A). Ngoài ra, hiện tượng hoạt hóa tế bào T không được phát hiện sau 48 giờ khi các tế bào CD8+ được ủ với TDB HER2 hoặc các tế bào đích mà không biểu hiện HER2 của người (các tế bào BJAB). Hiện tượng hoạt hóa tế bào T mạnh mẽ được nhìn thấy khi các tế bào SKBR3 HER2+ được sử dụng làm đích đi kèm với quá trình giải phóng hạt gây độc tế bào (hình 93A).

Chúng tôi cũng đã kiểm tra khả năng của TDB HER2 trong việc kích thích quá trình tiêu diệt tế bào đích BT474 và các tế bào T hoạt hóa được thử nghiệm về năm mức tỷ lệ sau đây giữa các tế bào tác động T CD8+ và các tế bào đích: 1:5, 1:2, 1:1, 3:1 và 5:1. Thử nghiệm này cho thấy độc tính tế bào được đo theo hiện tượng giải phóng LDH được làm giảm một cách đáng kể bằng quá trình chuẩn độ tế bào tác động; tuy nhiên thậm chí với tỷ lệ E:T là $\leq$1:1, thì tín hiệu LDH yếu và hiện tượng hoạt hóa mạnh mẽ của các tế bào T được phát hiện (hình 94B).

Trong các thử nghiệm này, các tế bào đích và các tế bào T CD8+ đã được tinh chế được trộn với sự có mặt hoặc sự vắng mặt của TDB và hiện tượng hoạt hóa tế bào T được phân tích bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Vào lúc kết thúc việc ủ, các tế bào được nhuộm bằng CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) và CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Tùy ý, các tế bào được nhuộm bằng CD8-FITC và CD69-PE, trong đó hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đánh giá theo tỷ lệ phần trăm của CD8+CD69+ trong các tế bào CD8+. Theo cách khác, sau khi nhuộm bề mặt bằng CD8-FITC và CD69-PE, các tế bào được cố định và làm cho thấm được bằng dung dịch Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) và nội bào được nhuộm bằng chất kháng granzyme B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). Hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đánh giá theo tỷ lệ phần trăm của các tế bào CD8+CD107a+.

Một phương pháp đo khác dùng cho độc tính tế bào do tế bào T làm trung gian của TDB HER2 (UCHT1v9/hu4D5) được đo là thử nghiệm về hiện tượng thoát bào hạt. Hình 93B biểu thị các kết quả của perforin tan được (Cell Sciences), granzyme A và granzyme B (eBioscience) được phát hiện từ môi trường tăng trưởng bằng ELISA theo quy trình của nhà sản xuất. Trong thử nghiệm này, TDB đối chứng (10ng/ml), chất mà có chung cùng một cánh CD3 với TDB HER2 nhưng có cánh đích không liên quan, hoặc TDB HER2

(10ng/ml) được sử dụng. Các kháng thể được ủ một cách riêng biệt trong 18 giờ với các tế bào đích SKBR3 và các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell-PBMC) tác động, tế bào này được tách ra khỏi máu của các đối tượng tình nguyện khỏe mạnh bằng cách sử dụng môi trường tách bạch huyết bào (MP Biomedicals, Solon, OH). Độc tính tế bào *in vitro được* đo bằng hiện tượng giải phóng LDH như được mô tả trên đây. Một loạt thử nghiệm tự hủy tế bào được thực hiện với TDB HER2 (1ng/ml), PBMC tác động, và các tế bào đích SKBR3. Sau 24 giờ điều trị, hiện tượng thoát bào hạt trùng với hiện tượng tăng hoạt tính caspaza 3/7 đáng kể do TDB HER2 kích thích (Thử nghiệm CASPASE-GLO® 3/7, Promega), hiện tượng tự hủy (thử nghiệm Phát hiện Sự chết của Tế bào ELISA^{plus}, Roche) và độc tính tế bào như được đo bằng hiện tượng giải phóng lactat dehydrogenaza (LDH), hiện tượng này được mô tả trên đây (hình 93C).

Khả năng của TDB HER2 trong việc kích thích quá trình tiêu diệt HER2 hoặc tế bào 3T3 được chuyển nhiễm bằng vectơ được đo bằng thử nghiệm độc tính tế bào LDH được đề cập trên đây, trong đó đã không phát hiện được hiện tượng tiêu diệt tế bào 3T3 được chuyển nhiễm bằng vectơ nào sau 19 giờ; trái lại, các tế bào 3T3 được chuyển nhiễm bằng HER2 đã bị tiêu diệt một cách rất hiệu quả (hình 93D). Thử nghiệm tiêu diệt được cải biến để phong bế khả năng liên kết cánh HER2 bằng cách sử dụng Fab trastuzumab (1µg/ml) hoặc miền ngoại bào tan được của HER2 (ECD HER2) (1µg/ml) và đem lại sự ức chế có hiệu quả hoạt tính tiêu diệt sau 24 giờ (hình 93E). Để xác nhận sự phụ thuộc vào tế bào T của khả năng tiêu diệt, các tế bào CD3+ được làm tiêu tan khỏi PBMC bằng cách sử dụng CD3+ MicroBead từ Miltenyi (số 130-050-101). Hình 93F biểu thị mức tiêu tan đã đem lại hiện tượng hao hụt hoạt tính tiêu diệt tế bào đích sau 19 giờ như được đánh giá bằng phép phân tích FACS với sự có mặt của TDB HER2.

TDB HER2 kích thích hiện tượng tăng sinh tế bào T

Để nghiên cứu xem liệu TDB HER2 có kích thích hiện tượng tăng sinh tế bào T hay không, các tế bào T CD8+, các tế bào đích (SKBR3) và 0,1 µg/ml TDB HER2 được đồng nuôi cấy, sau đó là nuôi cấy tế bào T với sự vắng mặt của các tế bào đích và HER2TDB. Hiện tượng tăng sinh của các tế bào T được đo ở thời điểm ngày 3 bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy khi mà dịch pha loãng CFSE trong các tế bào CD8+/PI có các lần phân chia tế bào. Sau 3 ngày, 75% số tế bào T được tạo xung bằng TDB HER2 và các tế bào đích đã trải qua quá trình phân chia tế bào như được thể hiện ở hình 95A. Số tế bào T được

kích thích bởi TDB HER2 được thử nghiệm bằng cách đánh dấu các tế bào T CD8+ đã được tinh chế bằng CFSE theo quy trình của nhà sản xuất (Invitrogen, số C34554). Các tế bào T CD8+ được đánh dấu bằng CFSE được ủ với các tế bào đích với sự có mặt hoặc vắng mặt của TDB trong 19 giờ. Các tế bào T được thu gom, được rửa, và được nuôi cấy trong 2-7 ngày (RPMI+10% FBS). Số tế bào CD8+ sống (CD8+/PI-) và tỷ lệ phần trăm của các tế bào CFSEdim được phát hiện bằng FACS. Ở hình 95B, số tế bào này đã không tăng lên. Việc bổ sung thêm môi trường tăng trưởng bằng IL-2 (20ng/ml) đã đem lại tín hiệu về sự sống sót cho các tế bào CD8+, và hiện tượng tăng sinh tế bào T mạnh mẽ được phát hiện trong các tế bào T, nhưng chỉ khi mà chúng tiếp xúc với cả TDB HER2 và các tế bào đích (hình 95C). Quan trọng là, đã không phát hiện thấy tác dụng kẻ ngoài cuộc nào đối với các tế bào không biểu hiện đích trong điều kiện mà hầu hết các tế bào HER2+ trong cùng một môi trường nuôi cấy bị tiêu diệt. TDB HER2 đã kích thích hiện tượng tăng sinh và phát triển đa dòng của các tế bào T, hiện tượng này có thể là quan trọng đối với quá trình khuếch đại các bạch huyết bào thâm nhiễm khối u.

Hoạt tínhTDB HER2 tương quan với mức biểu hiện HER2 tế bào đích

Để nghiên cứu mối quan hệ giữa số bản sao đích và hoạt tính TDB, bộ thử nghiệm gồm các dòng tế bào bệnh ung thư có số thụ thể-HER2 được xác định trước trên màng tế bào được chọn lựa (Aguilar et al. *Oncogene*. 18:6050-62, 1999). Mức biểu hiện protein HER2 ở dòng tế bào âm tính đối với HER2 (BJAB LUC), 3 dòng tế bào hàm lượng HER2 thấp (MDA435, MDA231, MCF7), và 3 dòng tế bào được khuếch đại/biểu hiện quá mức HER2 (MD453, SKBR3, BT474) được phát hiện bằng phương pháp thấm tách phương Tây (hình 96A). Dòng tế bào âm tính đối với HER2, dòng tế bào có hàm lượng HER2 thấp và dòng tế bào biểu hiện quá mức HER2 được ủ với TDB HER2 và với PBMC tác động ở tỷ lệ của E:T là 25:1 trong 26 giờ. Ở thời điểm này, độc tính tế bào được phát hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm về hiện tượng giải phóng LDH. Hình 96B biểu thị các tế bào được khuếch đại/biểu hiện quá mức HER2 thì nhạy cảm hơn một cách đáng kể đối với khả năng tiêu diệt do TDB làm trung gian (p=0,015, thử nghiệm t) và được phân giải một cách có hiệu quả ở mức nồng độ femtomol đến mức nồng độ thấp picomol (EC50=0,8pM - 3pM). Các dòng tế bào biểu hiện các mức HER2 thấp thì kém nhạy cảm hơn một cách đáng kể đối với kháng thể TDB HER2 (EC50=33pM -51pM). Thấp đến mức là <1000 bản sao của kháng nguyên đích là đủ để hỗ trợ khả năng tiêu diệt tế bào T.

Đối với các nghiên cứu được thực hiện ở các hình 96C-96D, dòng tế bào MCF7 hoặc dòng tế bào BJAB được đồng hướng đích đến bằng các tế bào SKBR3 với sự có mặt của TDB HER2 trong cùng một thử nghiệm tiêu diệt. Trong thử nghiệm này, tế bào MCF7 hoặc tế bào BJAB được đánh dấu bằng CFSE và được trộn với SKBR3 và PBMC (E:T là 20:1) sau đó là 19 giờ điều trị bằng TDB HER2. Các tế bào được nhuộm bằng chất kháng HER2 APC và PI. Hình 96C biểu thị tỷ lệ phần trăm của các tế bào SKBR3 sống (HER2 cao, PI-) và MCF7 (CFSE+. PI-) được phát hiện bằng FACS và được tiêu chuẩn hóa theo các hạt huỳnh quang. Không có hiện tượng tiêu diệt tế bào MCF7 nào là có thể phát hiện được ở EC50 đối với khả năng tiêu diệt SKBR3. Tỷ lệ phần trăm của các tế bào SKBR3 sống (HER2 cao, PI-) và các tế bào BJAB (CFSE+ PI-) được phát hiện bằng FACS và được tiêu chuẩn hóa theo các hạt huỳnh quang được thể hiện. Không có hiện tượng tiêu diệt các tế bào BJAB đáng kể nào có thể phát hiện được ở nồng độ TDB HER2 bất kỳ (hình 96D).

Mức chiếm chỗ đích rất thấp là đủ cho hoạt tính TDB

Tiếp theo, mức chiếm chỗ HER2 ở EC50 của TDB HER2 được tính toán bằng cách sử dụng công thức [D]/[D]+K_D (trong đó d = thuốc và K_D của TDB HER2 là 5,4nM). Số bản sao HER2 được ghi nhận trên đây (Aguilar et al. Oncogene. 18:6050-6062, 1999). Trị số EC50 được tính toán từ dữ liệu đáp ứng liều lượng ở hình 97B. Hình 96E biểu thị rằng trong tất cả các dòng tế bào được kiểm tra, mức chiếm chỗ đích nhỏ hơn 1% là đủ cho khả năng tiêu diệt có hiệu quả. Trong trường hợp các dòng tế bào biểu hiện HER2 cao, mức chiếm chỗ cần thiết thậm chí là thấp hơn (0,01%-0,05%). Số tuyệt đối được tính toán của TDB HER2 được liên kết vào HER2 ở EC50 thì thấp đến mức là 10-150 ở các dòng tế bào biểu hiện thấp. Các kết quả này thể hiện độ công hiệu tột độ của TDB HER2 và nhất quán với các nghiên cứu về quá trình khởi động TCR, điều này gợi ra ít đến mức là 1-25 TCR cần để tham gia khởi động các đáp ứng tế bào T (Irvine et al.*Nature*. 419:845-849, 2002; Purbhoo et al.*Nature Immunology*. 5:524-530, 2004; Sykulev et al.*Immunity*. 4:565-571, 1996). Nhất quán là, độ công hiệu của TDB HER2 là trong khoảng picomol thấp đến femtomol. Ngoài ra, ít đến mức là 10-500 TDB được liên kết với HER2 là đủ để kích thích độc tính tế bào *in vitro* đáng kể. Ít đến mức là ~1000 bản sao của HER2 trên màng sinh chất là đủ để kích thích khả năng tiêu diệt. Các nghiên cứu này cũng đã thể hiện sự tương quan giữa mức biểu hiện đích và tính nhạy cảm *in vitro* đối với TDB HER2.

TDB HER2 có hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào bệnh ung thư HER2+ chai lờn đối với các liệu pháp kháng HER2

Tiếp theo, các dòng tế bào mà trước đó đã thể hiện là biểu hiện các mức cao của HER2 nhưng không nhạy cảm đối với các tác dụng trực tiếp đối với tế bào của trastuzumab và lapatinib *in vitro* được kiểm tra (Junttila et al., *Cancer Cell*, 15:429-40, 2009; Junttila et al. *Breast Cancer Res Treat*, 2010). Đối với một số dòng tế bào, hiện tượng hoạt hóa con đường PI3K do các đột biến hoạt hóa tập nhiễm trong cấu trúc siêu phân tử xúc tác PI3K (KPL4, HCC202) hoặc bằng hiện tượng hao hụt PTEN (HCC1596) có thể gây ra tình trạng kháng lại. Bộ thử nghiệm gồm sáu dòng tế bào (5 vú, 1 phổi) được thử nghiệm về hiện tượng giải phóng LDH trong vai trò là số đo của độc tính tế bào với sự có mặt của PBMC tác động ở tỷ lệ là 10:1 và TDB HER2 trong 19 giờ. EC50 đối với khả năng tiêu diệt do TDB HER2 làm trung gian là trong khoảng femtomol hoặc picomol thấp (hình 97A). Dòng thuần BT474-M1 mẹ và dòng thuần BT474-M1 kháng T-DM1 được điều trị bằng T-DM1 trong 3 ngày. Ở thời điểm này, khả năng sống của tế bào được đo bằng cách sử dụng tế bào TITERGLO® (hình 97B). Tính nhạy cảm của các dòng tế bào đối với T-DM1 đã được ghi nhận trên đây (Junttila et al.*Breast Cancer Res Treat.* 2010; Lewis Phillips et al.*Cancer Research.* 68:9280-9290, 2008). Bằng việc so sánh,dòng thuần BT474-M1 mẹ và dòng thuần BT474-M1 kháng T-DM1được điều trị bằng TDB HER2 với sự có mặt của các tế bào T CD8+ tác động ở tỷ lệ là 3:1 trong 24 giờ. Độc tính tế bào được phát hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm FACS (hình 97C). Ngoài ra, TDB HER2 là hữu hiệu trong việc tiêu diệt các tế bào bệnh ung thư phổi HER2+. Việc sử dụng hai mô hình dòng tế bào độc lập KPL4 và BT474, (hình 97B-97C), tình trạng kháng lại tập nhiễm đối với T-DM1 không ảnh hưởng đến tính nhạy cảm đối với TDB HER2.

Việc thu nạp hoạt tính tiêu diệt tế bào T với TDB HER2 là phụ thuộc vào mức biểu hiện HER2, nhưng độc lập với đường truyền tín hiệu HER2, điều này gợi ra rằng TDB HER2 có thể có hiệu quả trong việc điều trị các khối u mà chai lờn đối với các liệu pháp kháng HER2 hiện thời. Do đó, dữ liệu đã thể hiện hoạt tính ngang bằng trong việc điều trị nhiều dòng tế bào kháng trastuzumab/lapatinib so với các tế bào nhạy cảm. Tình trạng kháng lại ở các tế bào này được tạo ra bằng các cơ chế khác nhau làm ảnh hưởng đến con đường HER2. Dữ liệu được thể hiện ở đây gợi ra rằng việc chuyển sang cơ chế hoạt động thay thế khác bằng cách sử dụng TDB HER2 hầu như có thể giúp khắc phục được tình trạng kháng lại thể tiếp hợp kháng thể-thuốc (ví dụ, T-DM1), các chất ức chế phân tử nhỏ

được hướng đích (ví dụ, lapatinib) và các kháng thể đơn dòng trị liệu mà phong bế việc truyền tín hiệu qua con đường này (ví dụ, trastuzumab).

Dược động học của TDB HER2 ở chuột

Để đánh giá biên dạng dược động (pharmacokinetic profile-PK) của TDB HER2, chuột Sprague-Dawley được sử dụng. Các con vật được tách thành hai nhóm sau đây: Nhóm 1: TDB HER2 (10mg/kg, IV đơn lẻ, n = 4); Nhóm 2: trastuzumab (10mg/kg, IV đơn lẻ, n = 4). Các mẫu được lấy từ 4 con chuột cho mỗi nhóm ở các thời điểm đến 35 ngày sau khi dùng thuốc theo liều. Xấp xỉ 0,2ml máu toàn phần được thu gom thông qua tĩnh mạch cảnh (trong điều kiện gây mê bằng CO_2/O_2). Các mẫu này được phép vón cục và được quay ly tâm trong điều kiện làm lạnh (5°C trong 10 phút ở mức 2000 x g) để thu được huyết thanh. Các mẫu huyết thanh được thử nghiệm về IgG của người bằng ELISA, trong đó chất kháng huFc của Lừa được phủ vào đĩa vi chuẩn độ được sử dụng để bắt các kháng thể kháng HER2 được nhân tính hóa trong hệ tuần hoàn và chất kháng huFc-HRP của dê (được hấp phụ của chuột) dùng cho việc phát hiện. Các thông số PK được xác định bằng phương pháp 2 ngăn (mô hình 7) bằng cách sử dụng WINNONLIN®, phiên bản 5.2.1 (Pharsight Corp., Mountain View, CA). TDB HER2 không phản ứng chéo với CD3 của chuột hoặc HER2 của chuột và đã thể hiện cách bố trí hai pha tiêu biểu của IgG1 với pha phân bố ngắn và pha loại bỏ chậm (hình 98). Cả độ thanh thải và chu kỳ bán hủy của TDB HER2 là tương tự với trastuzumab, và trong phạm vi khoảng được kỳ vọng của IgG1 tiêu biểu ở chuột.

TDB HER2 ức chế sự tăng trưởng khối u *in vivo* ở các con chuột bị tổn hại miễn dịch

Độ hiệu nghiệm *in vivo* của TDB HER2 được kiểm tra ở chuột NOD-SCID, chuột này thiếu tế bào B và tế bào T chức năng nội sinh và có mức tế bào NK, DC, và loại tế bào đại thực bào giảm. Trong thử nghiệm này, chuột NOD/SCID (NOD.CB17-*Prkdcscid*/J, Jackson Labs West) được ghép các viên kết estrogen giải phóng chậm 60 ngày 0,36mg (Innovative Research of America) 1 đến 3 ngày trước khi tiêm chủng tế bào, dưới da trên cạnh sườn đối bên của lần tiêm chủng khối u. Vào ngày 0, 5×10^6 tế bào MCF7-neo/HER2 được tiêm chỉ một mình hoặc cùng với 10×10^6 PBMC không được kích thích của người từ một trong số hai đối tượng cho khỏe mạnh (PBMC 1, 2) trong HBSS-matrigel ở khối mỡ vú 2/3 phải. Các con chuột đã được tiêm chủng được chia thành năm nhóm sau đây: nhóm 1: chất dẫn (TDB đối chứng,0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5-

10); nhóm 2: PBMC(1) (PBMC (1) + TDB đối chứng,0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5-10); nhóm 3: PBMC (1)+ TDB HER2 (PBMC (1) + TDB HER2,0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5-10); nhóm 4: PBMC(2) (PBMC (2) + TDB đối chứng,0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5-10); và nhóm 5: PBMC (2)+ TDB HER2 (PBMC (2) + TDB HER2,0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5-10). Các phương pháp điều trị đầu tiên được cho dùng 2 giờ sau khi tiêm chủng. Thể tích khối u từ các con chuột riêng biệt và thể tích khối u được vẽ theo điểm của các nhóm điều trị được thể hiện ở hình 99A, trong đó TDB HER2 đã ngăn chặn sự tăng trưởng của khối u biểu hiện HER2.

Sự phụ thuộc của TDB HER2 vào các PBMC của người được kiểm tra thêm ở mô hình chuột bị tổn hại miễn dịch tương tự. Một lần nữa, 5×10^6 tế bào MCF7-neo/HER2 được tiêm chỉ một mình hoặc cùng với 10×10^6 PBMC không được kích thích của người từ đối tượng cho khỏe mạnh (PBMC 3) trong HBSS-matrigel ở khối mỡ vú 2/3 phải, và các phương pháp điều trị đầu tiên được cho dùng 2 giờ sau khi tiêm chủng. Ở hình 100A, các con chuột đã được tiêm chủng được chia thành hai nhóm sau đây: nhóm 1: không được điều trị (n=7); nhóm 2: TDB HER2 (TDB HER2, 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7). Ở hình 100B, các con chuột đã được tiêm chủng được chia thành ba nhóm sau đây: nhóm 1: không được điều trị (n=7); nhóm 2: PBMC(3) (PBMC (3) + chất dẫn, 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7); nhóm 3: PBMC(3) + TDB đối chứng (PBMC(3) + TDB đối chứng-2C11, 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7). Các lần đo thể tích khối u thu được cho thấy không cótác dụng nào đối với sự tăng trưởng khối u ở các con vật được điều trị bằng TDB đối chứng.

TDB HER2 gây ra sự thoái triển của khối u vú lớn ở chuột chuyển gen huHER2

Để lập mô hình hoạt tính của TDB HER2 ở chuột có khả năng miễn dịch bình thường, chuột chuyển gen MMTV-huHER2 của người được sử dụng (Finkle et al. *Clinical Cancer Research*. 10:2499-2511; 2004), vàTDB HER2 thay thế bao gồm dòng thuần kháng thể có tính phản ứng đối với IgG2A CD3 của chuột 2C11 (Leo et al.*Proc Natl Acad Sci USA*. 84:1374-1378, 1987) được tạo ra để tránh đáp ứng miễn dịch đối với TDB. Đối với sự biểu hiện trong vai trò là muIgG2a, các đột biến chốt-vào-lỗ tương đương (Atwell et al.*J Mol Biol.* 270:26-35, 1997) được đưa vào vùng Fc, cũng như D265A và N297G (cách đánh số Châu Âu) để phá bỏ chức năng tác động. Trong các TDB HER2 muIgG2a, cánh

"chốt" là hu4D5 kháng HER2 của chuột và "lỗ" là chất kháng CD3 của chuột thể khảm 2C11 (Leo et al.*Proc Natl Acad Sci USA*. 84:1374-1378, 1987)(TDB 2C11/hu4D5) hoặc SP34 của chuột kháng hu CD3 (Pessano et al.*The EMBO Journal.*4:337-344, 1985) (TDB SP34/hu4D5). Các kháng thể song đặc hiệu muIgG2a được biểu hiện ở các tế bào CHO và được lắp ráp bằng việc lắp ráp *in vitro*. Các kháng thể song đặc hiệu được tinh chế từ các chất gây bẩn bằng phép sắc ký tương tác kỵ nước (HIC) như được mô tả nơi khác (Speiss et al. *Nat Biotechnology.* 31:753-758, 2013). Vật liệu thu được được phân tích về các mức nội độc tố bằng cách sử dụng hệ thống kiểm tra cầm tay ENDOSAFE® (Charles River, Mỹ) và khi cần thiết, hàm lượng nội độc tố được làm giảm bằng cách rửa protein bằng 0,1% TRITON™ X-114. Hoạt tính *in vitro* của hu4D5/2C11-TDB là tương tự với TDB HER2 có tính phản ứng đối với CD3 của người (hình101).

Ở các hình 99B-99D, các con vật chuyển gen MMTV-huHER2 có khối u vú được thiết lập được chia thành hai nhóm sau đây: nhóm 1: chất dẫn (0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 5, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7); và nhóm 2: TDB HER2 (TDB HER2 (2C11/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 5, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7). Hình 99B biểu thị sự thoái triển được phát hiện ở 57% số chuột và 43% số chuột không có khối u có thể phát hiện được nào sau khi điều trị. Hình 99C biểu thị TDB HER2 (2C11/hu4D5) đem lại mức thoái triển khối u hơn 50%, ngoại trừ một khối u. Các phần tử đáp ứng đã bao gồm các khối u mà >1000mm^3 ở lúc bắt đầu việc điều trị như quan sát được ở hình 99D. Trong một thử nghiệm tương tự, hai TDB đối chứng được sử dụng trong đó một đối chứng là TDB đối chứng cánh CD3, một đối chứng có cánh CD3 đặc hiệu của chuột được chuyển sang cánh CD3 đặc hiệu của người (TDB HER2 (SP34/hu4D5)), và một đối chứng là TDB đối chứng, chất mà có chung cùng một cánh CD3 với TDB HER2 (2C11/hu4D5) nhưng có cánh đích không liên quan (CTRL TDB-2C11). Ở hình 99E, các con vật chuyển gen MMTV-huHER2 có khối u vú được thiết lập được chia thành hai nhóm sau đây: nhóm 1: TDB đối chứng cánh CD3 (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 5, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5); và nhóm 2: TDB đối chứng (TDB-2C11 đối chứng, 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 5, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=5). Sự tăng trưởng của khối u chuyển gen MMTV-huHER2 không bị ảnh hưởng bởi các TDB đối chứng.

TDB HER2 được kiểm tra thêm về độ hiệu nghiệm *in vivo* ở chuột chuyển gen huCD3. Chuột chuyển gen CD3ε của người đã được mô tả trên đây ((chuyển gen huCD3), de la Hera etal.*J Exp Med.* 173:7-17, 1991). Trong nghiên cứu này, 0,1 triệu tế bào CT26-

HER2 được tiêm dưới da vào chuột chuyển gen huCD3. Một khi khối u CT26-HER2 được thiết lập, các con vật được chia thành hai nhóm sau đây: nhóm 1: chất dẫn (0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7); nhóm 2: TDB HER2 (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=7). TDB HER2 đã ức chế sự tăng trưởng của khối u được thiết lập, nhưng tác dụng này là tạm thời và đã không nhìn thấy đáp ứng hoàn toàn nào (hình 99F). Nghiên cứu này đã thể hiện hoạt tính *in vivo* công hiệu của TDB HER2, bao gồm các đáp ứng mạnh mẽ ở chuột chuyển gen MMTV-huHER2.

Trong một thử nghiệm tương tự, độ hiệu nghiệm *in vivo của* TDB HER2 có tính phản ứng của chuột (2C11/hu4D5) được thử nghiệm ở các con chuột Balb/c. Một lần nữa, khối u cùng gen được thiết lập ở các con chuột Balb/c bằng cách tiêm $1x10^5$ tế bào CT26-HER2 dưới da. Các con vật mang khối u được chia thành một trong số bốn nhóm sau đây: nhóm 1: chất dẫn (0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=10); nhóm 2: TDB HER2 (TDB HER2 (2C11/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=10); nhóm 3: TDB đối chứng (CTRL TDB (2C11/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=10); và nhóm 4: TDM-1 (TDM-1, 15mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, bắt đầu vào ngày 0, n=10). Hình 99G biểu thị rằng mặc dù các đáp ứng không hoàn toàn, nhưng TDB HER2 đã kéo dài một cách đáng kể thời điểm tính đến lúc tiến triển của khối u (trị số p Log-Rank < 0,0001). Trái lại, TDB đối chứng với cánh khối u không liên quan đã không có tác dụng gì đối với sự tăng trưởng khối u. Ngoài ra, khối u này là không nhạy cảm đối với TDM-1.

TDB HER2 ức chế sự tăng trưởng của khối u được thiết lập ở các con chuột có khả năng miễn dịch bình thường

Chuột chuyển gen CD3ε của người (de la Hera et al.*J Exp Med.* 173:7-17, 1991) được sử dụng để lập mô hình hoạt tính của TDB HER2 ở các con chuột có khả năng miễn dịch bình thường. Trong thử nghiệm này, các tế bào T chuyển gen huCD3 được chiết từ lá lách của chuột chuyển gen huCD3 và chuột BALB/c hoặc từ máu ngoại vi của đối tượng cho là người khỏe mạnh. Các tế bào được nhuộm bằng CD8 của chuột hoặc CD8 của người và hoặc CD3 của người (dòng thuần UCHT1) ở hình 101A hoặc CD3 của chuột (dòng thuần 2C11) ở hình 101B. Các tế bào CD8+ được phát hiện bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Hình 101A biểu thị các tế bào T chuyển gen huCD3 biểu hiện CD3 của người

ở mức xấp xỉ 50% mức của các tế bào T của người, và hình 101B biểu thị các tế bào T chuyển gen huCD3 biểu hiện CD3 của chuột ở mức xấp xỉ 50% mức của các con chuột BALB/c.

Tiếp theo, các tế bào T chuyển gen huCD3 được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc tiêu diệt tế bào đích CT26 biểu hiện HER2 của người *in vitro*. Trong nghiên cứu này, các tế bào T được chiết từ lá lách của chuột chuyển gen huCD3, chuột BALB/c hoặc từ máu ngoại vi từ đối tượng cho là người khỏe mạnh. Hoạt tính tiêu diệt *in vitro* của các tế bào CT26-HER2 được kiểm tra bằng cách sử dụng TDB HER2 đặc hiệu đối với CD3 của người (UCHT1v9/hu4D5) ở hình 102A hoặc TDB HER2 đặc hiệu đối với CD3 của chuột (2C11/hu4D5) ở hình 102B. Các tế bào T tác động được bổ sung ở tỷ lệ là 20:1 vào các tế bào đích với sự có mặt của TDB HER2 được chỉ định trong 40 giờ. Độc tính tế bào *in vitro* được theo dõi bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Mặc dù, nhất quán là, hoạt tính tiêu diệt của các tế bào T lá lách của chuột (EC50 = 2.4ng/ml) là thấp hơn so với các tế bào T ngoại vi của người (EC50 = 0,4ng/ml), nhưng các tế bào T chuyển gen huCD3 đã tiêu diệt các tế bào đích biểu hiện HER2 của người *in vitro* như nhìn thấy được ở hình 102A. TDB HER2 đặc hiệu của chuột (2C11/hu4D5) đã kích thích khả năng tiêu diệt tế bào đích bởi các tế bào T từ cả chuột chuyển gen huCD3 (EC50 = 11ng/ml) và chuột BALB/c (EC50 = 10ng/ml) như nhìn thấy được ở hình 102B.

Sự phụ thuộc vào tế bào T của hoạt tính chống khối u của TDB HER2 được thử nghiệm thêm ở mô hình khối u cùng gen. Như được mô tả trên đây, $1x10^5$ tế bào CT26-HER2 được tiêm dưới da vào các con chuột BALB/c. Chuột có khối u được thiết lập được chia thành một trong số hai nhóm sau đây: nhóm 1: chất dẫn (n=10); nhóm 2: TDB HER2 (SP34/hu4D5) (TDB HER2 (SP34/hu4D5), 0,5mg/kg, một lần mỗi tuần x 3, IV, n=10). Hình 103 biểu thị hoạt tính của TDB HER2 là phụ thuộc vào các tế bào T, vì TDB HER2 không có tác dụng nào ởchuột không chuyển gen huCD3. Nghiên cứu này đã thể hiện chuột chuyển gen huCD3 có thể được sử dụng làm mô hình độ hiệu nghiệm mới cho các phân tử hướng đích đến huCD3.

Ví dụ 6. Tạo ra và xác định đặc điểm TDB CD3/LYPD1 (TDB LYPD1) làm ví dụ

Chúng tôi cũng đã khám phá khả năng của các kháng thể TDB trong việc thu nạp các hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào T trong việc tiệt trừ các tế bào khối u qua việc nhận biết một kháng nguyên bề mặt tế bào khác, LYPD1. Vì mục đích này, chúng tôi đã

tạo ra và xác định đặc điểm các kháng thể kháng CD3 song đặc hiệu có cánh kháng CD3 và cánh kháng LYPD1 (TDB LYPD1). Như được mô tả trên đây, các TDB LYPD1 được tạo ra ở dạng kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng thức chốt-vào-lỗ như là IgG1 của người, như được mô tả trên đây(Atwell et al. *J. Mol. Biol.* 270: 26-35, 1997). Các kháng thể một nửa được biểu hiện ở tế bào *E. coli* hoặc tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), được tinh chế bằng phép sắc ký ái lực Protein A, và các cặp kháng thể một nửa đúng đắn được gắn *in vitro* như được mô tả trên đây (Spiess et al. *Nat. Biotechnol.* 2013). Nếu việc sản xuất kháng thể TDB được thực hiện ở các tế bào CHO, thì kháng thể này đã bao gồm một đột biến không glycosyl hóa, ví dụ, ở gốc N297 (ví dụ, N297G), sao cho kháng thể TDB là biến thể không tác động và không thể khởi đầu độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian tế bào (ADCC). Sau khi gắn, các TDB LYPD1 được tinh chế bằng Phép Sắc ký Tương tác Kỵ nước (HIC) và được xác định đặc điểm bằng phép lọc gel phân tích, phép đo phổ khối, và phương pháp điện di trên gel polyacrylamit, như được mô tả trên đây. Cánh kháng LYPD1 được sử dụng trong việc tạo TDB LYPD1 là cánh của kháng thể kháng LYPD1 YWO.49.H6, bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 272 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 273. Các cánh kháng CD3 được kiểm tra trong việc tạo TDB LYPD1 đã bao gồm UCHT1v9, 40G5, SP34 và 38E4v1.

TDB HER2 đặc hiệu được kiểm tra về khả năng liên kết vào các tế bào T CD8+ (khả năng liên kết CD3), cũng như hoạt tính, như được đánh giá bằng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro*.

A. Ái lực liên kết

Các mức ái lực liên kết đối với mỗi kháng thể trong số các TDB LYPD1 này được kiểm tra bằng phép phân tích FACS, như được mô tả trên đây đối với các TDB CD20. Nói một cách vắn gọn, đối với các thử nghiệm liên kết FACS, các tế bào T CD8+ được ủ với các nồng độ khác nhau của các kháng thể TDB LYPD1 ở 4°C trong 30 phút, sau đó, các tế bào được rửa và được ủ với kháng thể thứ 2 (chất kháng huIgG-PE; BD Bioscience) trong 15 phút nữa, trước khi các tế bào được rửa lần nữa và sẵn sàng cho phép phân tích FACS. Hình 104 biểu thị các kết quả của các thử nghiệm liên kết FACS *in vitro của* các TDB LYPD1. Các nghiên cứu về khả năng liên kết đã thể hiện rằng các TDB LYPD1 có

UCHT1v9 hoặc 38E4v1 trong vai trò là cánh kháng CD3 của chúng đã thể hiện ái lực liên kết cao hơn đối với các tế bào tác động thu được.

B. Thử nghiệm hoạt hóa tế bào T và thử nghiệm tiêu diệt tế bào đích OVCAR3.Lucin vitro

Các TDB LYPD1 đã được tạo ra cũng được kiểm tra về khả năng của chúng trong việc hỗ trợ tiêu diệt các tế bào đích OVCAR3.Luc biểu hiện LYPD1 và quá trình hoạt hóa tác dụng gây độc tế bào của các tế bào T. Độc tính tế bào *in vitro được* theo dõi bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Các tế bào đích được đánh dấu bằng CFSE theo quy trình của nhà sản xuất (Invitrogen, số C34554). Các tế bào đích được đánh dấu bằng carboxyfluorescein suxinimidyl este (CFSE) và các tế bào T CD8+ được tinh chế từ PBMC của người được trộn theo tỷ lệ 3:1, có hoặc không có TDB trong 48 giờ. Các tế bào được tái tạo huyền phù với thể tích ngang bằng của PBS + 2% FBS + EDTA 1mM + propidi iot (PI). Phép phân tích đo đếm tế bào theo dòng chảy được thực hiện trên FACSCalibur theo dạng thức tự động hóa. Số tế bào đích sống được đếm bằng cách cho qua cổng trên các tế bào âm tính đối với CFSE+/PI. Tỷ lệ phần trăm của độc tính tế bào được tính toán như sau: độc tính tế bào theo % (số tế bào đích sống không có TDB – số tế bào đích sống có TDB) / (số tế bào đích sống không có TDB) x 100. Như được trình bày ở hình 105,TDB LYPD1 có UCHT1v9, 38E4v1, hoặc SP34 đối với cánh kháng CD3 của chúng đã thể hiện khả năng tiêu diệt tế bào đích OVCAR3.Luc *in vitro* mạnh mẽ so với TDB LYPD1 có 40G5 trong vai trò là cánh kháng CD3 của nó.

Khi được kiểm tra đối với các thử nghiệm hoạt hóa tế bào T, hình 106 biểu thị rằng TDB LYPD1 có 38E4v1, và, đến mức độ thấp hơn, UCHT1v9 và SP34, đối với cánh kháng CD3 của chúng có khả năng kích thích một cách mạnh mẽ hoạt tính tế bào T *in vitro*, so với TDB LYPD1 có 40G5c trong vai trò là cánh kháng CD3 của nó. Trong các thử nghiệm này, các tế bào đích và các tế bào T CD8+ đã được tinh chế được trộn với sự có mặt hoặc sự vắng mặt của TDB và hiện tượng hoạt hóa tế bào T được phân tích bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Vào lúc kết thúc việc ủ, các tế bào được nhuộm bằng CD8-FITC (BD Bioscience, 555634) CD69-PE (BD Bioscience, 555531) và CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Theo cách khác, sau khi nhuộm bề mặt bằng CD8-FITC và CD69-PE, các tế bào được cố định và làm cho thấm được bằng dung dịch Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) và nội bào được nhuộm bằng chất kháng granzyme B-Alexa-Fluor647

(BD Bioscience, 560212). Hiện tượng hoạt hóa tế bào T được đánh giá theo tỷ lệ phần trăm của tế bào CD8+CD69+ và tế bào CD8+CD25+.

Các phương án khác

Mặc dù phần sáng chế trên đây đã được mô tả ở một số chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ vì mục đích là sự rõ ràng để hiểu được, nhưng không nên hiểu các phần mô tả và ví dụ là làm hạn chế phạm vi của sáng chế. Các phần bộc lộ về tất cả patent và tài liệu chuyên ngành khoa học được trích dẫn trong bản mô tả này rõ ràng được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể kháng cụm biệt hóa 3 (CD3) là kháng thể đặc hiệu kép, trong đó kháng thể đặc hiệu kép này bao gồm nhánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm sáu vùng siêu biến (HVR) sau đây:

(a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1;
(b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 2;
(c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3;
(d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 4;
(e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5; và
(f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6; và

nhánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm sáu vùng siêu biến (HVR) sau đây:

(a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 157;
(b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 158;
(c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 159;
(d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 160;
(e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 161; và
(f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 162.

2. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 1, trong đó miền liên kết thứ nhất bao gồm: (a) miền biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất là 95% so với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 184; (b) miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% so với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 185; hoặc (c) miền VH như nêu ở (a) và miền VL như nêu ở (b).

3. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 2, trong đó miền VH bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 184 và/hoặc miền VL bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 185.

4. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự

ít nhất là 95% so với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 266; (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin có độ đồng nhất trình tự ít nhất 95% so với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 267; hoặc (c) miền VH như nêu ở (a) và miền VL như nêu ở (b).

5. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 4, trong đó miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 266 và/hoặc (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 267.

6. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó kháng thể đặc hiệu kép này bao gồm nhánh kháng CD3 bao gồm miền liên kết thứ nhất bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 184 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 185, và cánh kháng CD20 bao gồm miền liên kết thứ hai bao gồm (a) miền VH bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 266 và (b) miền VL bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 267.

7. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó miền liên kết thứ nhất liên kết với polypeptit CD3 của người hoặc polypeptit CD3 của khỉ đuôi dài (cyno).

8. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 7, trong đó (a) polypeptit CD3 của người là polypeptit CD3ε của người hoặc polypeptit CD3γ của người; hoặc (b) polypeptit CD3 của khỉ đuôi dài (cyno) là polypeptit CD3ε của khỉ đuôi dài hoặc polypeptit CD3γ của khỉ đuôi dài.

9. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó kháng thể đặc hiệu kép này bao gồm đột biến vị trí không được glycosyl hóa.

10. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 9, trong đó đột biến vị trí không được glycosyl hóa (a) là đột biến thay thế và/hoặc (b) làm giảm chức năng tác động của kháng thể đặc hiệu kép.

11. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó kháng thể đặc hiệu kép này bao gồm đột biến thay thế trong vùng Fc làm giảm chức năng tác động.

12. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 11, trong đó đột biến thay thế là ở gốc axit amin N297, L234, L235, và/hoặc D265 (cách đánh số của EU).

13. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 12, trong đó đột biến thay thế được chọn từ nhóm bao gồm N297G, N297A, L234A, L235A, và D265A.

14. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó kháng thể đặc hiệu kép là:

(i) đơn dòng, được làm giống như của người, hoặc thể khảm;

(ii) kháng thể có chiều dài đầy đủ; và/hoặc

(iii) kháng thể IgG.

15. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó (a) nhánh kháng CD3 bao gồm các đột biến thay thế T366S, L368A, Y407V, và N297G và (b) nhánh kháng CD20 bao gồm các đột biến thay thế T366W và N297G.

16. Kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó kháng thể đặc hiệu kép bao gồm một hoặc nhiều miền ổn định chuỗi nặng, trong đó một hoặc nhiều miền ổn định chuỗi nặng được chọn từ miền CH1 thứ nhất ($CH1_1$), miền CH2 thứ nhất ($CH2_1$), miền CH3 thứ nhất ($CH3_1$), miền CH1 thứ hai ($CH1_2$), miền CH2 thứ hai ($CH2_2$), và miền CH3 thứ hai ($CH3_2$), và trong đó ít nhất một trong số một hoặc nhiều miền ổn định chuỗi nặng được bắt cặp với một miền ổn định chuỗi nặng khác, trong đó:

(i) mỗi miền $CH3_1$ và $CH3_2$ bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang trong miền $CH3_1$ lần lượt có thể đặt vào trong khoang hoặc chỗ lồi trong miền $CH3_2$; hoặc

(ii) mỗi miền $CH2_1$ và $CH2_2$ bao gồm chỗ lồi hoặc khoang, và trong đó chỗ lồi hoặc khoang trong miền $CH2_1$ lần lượt có thể đặt vào trong khoang hoặc chỗ lồi trong miền $CH2_2$.

17. Axit nucleic được phân lập mã hóa kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16.

18. Vectơ bao gồm axit nucleic được phân lập theo điểm 17.

19. Tế bào chủ bao gồm vectơ theo điểm 18.

20. Phương pháp sản xuất kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 19 trong môi trường nuôi cấy và thu kháng thể đặc hiệu kép từ tế bào chủ hoặc môi trường nuôi cấy.

21. Thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 và chất gây độc tế bào.

22. Chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 và chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng dược dụng.

23. Chế phẩm theo điểm 22, trong đó chế phẩm này còn chứa chất đối kháng liên kết trục PD-1 hoặc chất trị liệu bổ sung.

24. Bộ kit bao gồm:

(a) chế phẩm theo điểm 22 hoặc 23; và

(b) tờ hướng dẫn sử dụng bao gồm các hướng dẫn về việc cho đối tượng dùng chế phẩm này để điều trị hoặc trì hoãn sự tiến triển của rối loạn tăng sinh tế bào.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> GENENTECH, INC.

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG CD3, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY, THỂ TIẾP HỢP MIỄN DỊCH VÀ CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> 50474-052WO6

<150> 62/091,441
<151> 12-12-2014

<150> 62/053,582
<151> 22-09-2014

<150> 62/026,594
<151> 18-07-2014

<150> 61/949,950
<151> 07-03-2014

<150> 61/917,346
<151> 17-12-2013

<160> 650

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 1

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 2

Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 3

Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 6

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 7

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 8

Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 9

Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 11

Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 12

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 13

Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 14

Lys Gln Ser Phe Ala Leu Arg Thr
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 15

Lys Ala Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 16

Lys Gln Ser Ala Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 17
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 17

Thr Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 18

Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 19

Ser Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 20

Asp Gly Tyr Ser Arg Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 21

Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 22

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 23

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 24

Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 25

Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 26

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 27

Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 28

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 29

Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 30

Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 31

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 32
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 32

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 33

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 34

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 35

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 36

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 37

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 38

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 39

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Ala Trp Phe Leu Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 40

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 41

Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 42

Ala Leu Trp Tyr Ser Thr His Phe Val
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 43

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 44

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 45

Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 46

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 47

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 48

Lys Gln Ser Tyr Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 49

Asn Tyr Ala Ile His
1 5

<210> 50
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 50

Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 51

Glu Asp Ser Ser Gly Tyr Val Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 52

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 53

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 54

Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Leu Thr
1 5

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 55

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 56

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
1 5 10 15

Ser

<210> 57
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 57

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
1 5 10 15

Arg Glu Asp Ser Ser Gly Tyr Val Ala Leu Asp Tyr
20 25

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 58

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 59

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 60

Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Leu Thr
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 61

Gly Ser Ala Met His
1 5

<210> 62
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 62

Arg Ile Arg Ser Arg Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 63

Asp Thr Met Val Arg Gly Ile Asp Tyr
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 64

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 65

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 66

Gln Gln Tyr Tyr Ser Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 67

Ser Asp Tyr Ile His
1 5

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 68

Trp Ile Tyr Phe Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 69

Asp Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 70

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 71

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 72

Lys Gln Ser Phe Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 73

Ser His Tyr Leu His
1 5

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 74

Trp Ile Asn Pro Gly Asp Gly Asn Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 75

Asp Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 76

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 77

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 78

Lys Gln Ser Tyr Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 79

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 80

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 81

Asn Gly Asn Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 82

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 83

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 84

Lys Gln Ser Tyr Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Synthetic Construst

<400> 85

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 86

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 87

Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 88

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 89

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 90

Lys Gln Ser Tyr Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 91

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 92
<211> 17

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 92

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Glu Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 93

Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 94

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 95

Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 96

Ala Leu Trp Tyr Ser Thr His Phe Val
1 5

<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 97

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 98

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Phe Asn Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 99

Asp Ser Ile Thr Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 100
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 100

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ile Arg Thr Arg Lys Asn Cys Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 101

Trp Ala Ser Thr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 102

Thr Gln Ser Tyr Thr Leu Arg Thr
1 5

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 103

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 104

Asn Phe Tyr Pro Gly Asp Leu Thr Val Asn Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 105

Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 106

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 107

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 108

Cys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 109

Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 110

Trp Ile Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 111

Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Phe Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 112

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 113

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 114

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 115

Asn Tyr Tyr Thr His
1 5

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 116

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Met
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 117

Asp Ser Tyr Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 118

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 119

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 120

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 121

Asn Tyr Tyr Thr His
1 5

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 122

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Met
1 5 10 15

Gly

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 123

Asp Ser Tyr Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 124

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 125

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 126

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 127

Asn Tyr Tyr Thr His
1 5

<210> 128
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 128

Trp Leu Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 129

Asp Ser Tyr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 130

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 131

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 132

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 133

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 134

Asn Ser Tyr Pro Gly Asp Leu Asn Val Asn Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 135

Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 136

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 137

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 138

Cys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 139

Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 140
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 140

Trp Leu Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 141

Asp Ser Ser Ala Ser Tyr Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 142

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ile Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 143

Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 144

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 145
<211> 5

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 145

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 146

Asn Ile Tyr Pro Gly Gly Glu Ile Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Thr

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 147

Asp Thr Thr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 148

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 149

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 150

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 151

Ser Cys Ala Ile Ser
1 5

<210> 152
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 152

Phe Met Ser Val Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Ser
1 5 10 15

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 153

Val Gly Ile Gly Ser Gly Leu Asn Ile
1 5

<210> 154
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 154

Gln Ala Ser Glu Thr Val Tyr Ser Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 155

Gly Val Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 156
<211> 12

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 156

Ala Gly Tyr Lys Thr Ser Ser Ser Tyr Ala Ile Ala
1 5 10

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 157

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 158

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 159
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 159

Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 161

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 162

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 163

Arg Phe Gly Val His
1 5

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 164

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 165
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 165

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 166

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ile Val Val
1 5 10

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 167

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 168

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 169

Asp Thr Tyr Ile His
1 5

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 170

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 171

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 172

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 173

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 174

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 175

Gly Phe Thr Ile Thr Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 176

Gly Arg Ile Tyr Pro Asp Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 177

Lys Leu Trp Ile Ser Ile Ala Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 180

Gln His Ser Tyr Ala Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Asp,Thr, hoặc Ser

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Gly, Ala, hoặc Ser

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (5)..(5)

<223> Xaa là Arg hoặc Asn

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Tyr hoặc Ala

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Tyr hoặc Ala

<400> 181

Xaa Xaa Tyr Ser Xaa Xaa Xaa Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Lys hoặc Thr

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Gln hoặc Ala

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Phe hoặc Ala

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Ile hoặc Ala

<400> 182

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Leu Arg Thr
1 5

<210> 183

<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là Ser hoặc Thr

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (12)..(12)
<223> Xaa là Asn hoặc Ala

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (13)..(13)
<223> Xaa là Gln hoặc Asp

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (14)..(14)
<223> Xaa là Lys hoặc Ser

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (15)..(15)
<223> Xaa là Phe hoặc Val

<220>
<221> ĐẶC TÍNH PHA TẠP
<222> (17)..(17)
<223> Xaa là Asp hoặc Gly

<400> 183

Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Xaa Thr Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Lys
1 5 10 15

Xaa

<210> 184
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 185
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 185

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

```
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
                85                  90                  95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 186
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 186

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 187
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 187

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 188
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 188

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 189
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 189

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 190
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 191
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 191

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 192
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 192

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 193
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 193

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
```

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ala Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 194
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 195

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Ala
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 196
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 196

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 197
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 197

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
    50                  55                  60
```

```
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95

Ser Ala Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 198
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 198

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 199
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 199

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 201
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 201

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
    50                  55                  60
```

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 202
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 203

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 204

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 205

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 206

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 207

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 208
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 208

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 209

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 210
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 210

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 211

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 212
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 212

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 213

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 214
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 214

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 215
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 215

Glu Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 216
<211> 125
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 216

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 217
<211> 109
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 217

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 218
<211> 120

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Ala Trp Phe Leu Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 219

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Thr
85 90 95

His Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 220
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 220

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Ala Trp Phe Leu Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 221
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 221

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Ile Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Val Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Asp Ala Met Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Thr
85 90 95

His Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105

<210> 222
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 223

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 224
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 224

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 225
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 225

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 226
<211> 117
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 226

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Asn
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 112
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 227

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 228
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 228

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Ala Ile His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Ser Ser Gly Tyr Val Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 230
<211> 119
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 230

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Phe Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Glu Ile Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Ser Ser Gly Tyr Val Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 231
<211> 112
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 231

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 232
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 232

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Ser Ser Gly Tyr Val Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 233
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 233

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 234
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 234

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Arg Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ile Arg Asp Thr Met Val Arg Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 235

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 236
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 236

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Phe Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 237
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 238
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 238

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Val Trp Ile Asn Pro Gly Asp Gly Asn Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Thr Thr Val Thr Ala Asp Arg Ser Ser Thr Thr Val His
65                  70                  75                  80

Met Phe Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 239
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 239

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

Glu Thr Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95
```

Ser Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 240
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 240

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Gly Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 241

Glu Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 242

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Asn
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 243
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 243

Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 244
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 244

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Glu Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 245
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 245

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Ile Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Val Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Asp Ala Met Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Thr
85 90 95

His Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105

<210> 246
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 246

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Phe Asn Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ile Thr Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 247
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 247

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ile
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Cys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Tyr Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Arg Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 248
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 248

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Phe Tyr Pro Gly Asp Leu Thr Val Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Val Thr Leu Ala Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 249
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 249

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Cys Gln
                85                  90                  95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 250
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 250

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Phe Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 251

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 252
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 252

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

Tyr Thr His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala His
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Val Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 253
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 253

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Val Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 254
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 254

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Asn Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

Tyr Thr His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala His
65 70 75 80

```
Met His Leu Ser Ser Leu Val Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ser Tyr Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 255
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 255

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 256
<211> 119

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 256

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Asn Tyr
20 25 30

Tyr Thr His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Leu Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ser
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ser Tyr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Ile Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 257

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 258

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ser Tyr Pro Gly Asp Leu Asn Val Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Val Thr Leu Ala Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Ala Tyr Ser Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 259

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Cys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 260

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Met Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Met Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Leu Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Ala Ser Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 261

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Met Val Thr Leu His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ile
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 262
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 262

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Gly Glu Ile Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Thr Arg Asp Thr Thr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 263
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 263

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Glu Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
                85                  90                  95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 264
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 264

Gln Ser Val Lys Glu Ser Glu Gly Gly Leu Phe Lys Pro Thr Asp Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Cys Ser Leu Ser Ser Cys Ala
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Phe Met Ser Val Thr Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Ser
50 55 60

Arg Ser Thr Ile Thr Arg Asn Thr Asn Glu Asn Thr Val Thr Leu Lys
65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Val Gly Ile Gly Ser Gly Leu Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 265

Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly Asp Thr
1 5 10 15

Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Thr Val Tyr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Val Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Val Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Lys Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Tyr Ala Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Leu
100 105 110

<210> 266
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 267

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 268
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 268

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Arg Phe
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Leu Lys Val Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Asn His Tyr Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Leu Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 269

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ile
20 25 30

Val Val Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 270
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 271
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 271

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 272
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 272

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Asp Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Leu Trp Ile Ser Ile Ala Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 273
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 273

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Tyr Ala Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 274
<211> 340
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 274

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Met Ala Arg
85 90 95

Val Ala Glu Asn Ser Met Glu Met Asp Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro
100 105 110

```
Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu
        115                 120                 125

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
    130                 135                 140

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
145                 150                 155                 160

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
                165                 170                 175

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
            180                 185                 190

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
        195                 200                 205

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
225                 230                 235                 240

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
                245                 250                 255

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
            260                 265                 270

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
        275                 280                 285

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
    290                 295                 300

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
305                 310                 315                 320

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
                325                 330                 335
```

Thr Pro Gly Lys
340

<210> 275
<211> 333
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 275

Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15

Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30

Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45

Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln
50 55 60

Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80

Met Ala Gln Asn Ala Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr Ile Ser Lys Val
85 90 95

Thr Asp Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile
130 135 140

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln
145 150 155 160

```
Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
                165                 170                 175

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu
            180                 185                 190

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
        195                 200                 205

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys
    210                 215                 220

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro
225                 230                 235                 240

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr
                245                 250                 255

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys
            260                 265                 270

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
        275                 280                 285

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val
    290                 295                 300

Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn
305                 310                 315                 320

His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 276
<211> 331
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 276

```
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1               5                  10                  15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Ser Gln His Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser
        35                  40                  45

Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly
    50                  55                  60

Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro Glu Asp Ala Ser His
65                  70                  75                  80

His Leu Tyr Leu Met Ala Arg Val Ala Glu Asn Pro Met Glu Met Asp
                85                  90                  95

Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
            100                 105                 110

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
        115                 120                 125

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
    130                 135                 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
145                 150                 155                 160

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
                165                 170                 175

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
            180                 185                 190

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
        195                 200                 205
```

```
Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
    210                 215                 220

Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
225                 230                 235                 240

Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
                245                 250                 255

Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
            260                 265                 270

Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
        275                 280                 285

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
    290                 295                 300

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
305                 310                 315                 320

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 277
<211> 332
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 277

```
Gln Ser Phe Glu Glu Asn Arg Lys Leu Asn Val Tyr Asn Gln Glu Asp
1               5                   10                  15

Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys His Val Lys Asn Thr Asn Ile Thr Trp
            20                  25                  30

Phe Lys Glu Gly Lys Met Ile Asp Ile Leu Thr Ala His Lys Asn Lys
        35                  40                  45
```

```
Trp Asn Leu Gly Ser Asn Thr Lys Asp Pro Arg Gly Val Tyr Gln Cys
    50                  55                  60

Lys Gly Ser Lys Asp Lys Ser Lys Thr Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met
65                  70                  75                  80

Ala Gln Asn Ala Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr Ile Ser Lys Val Thr
                85                  90                  95

Asp Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
        115                 120                 125

Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
    130                 135                 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
145                 150                 155                 160

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
                165                 170                 175

His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
            180                 185                 190

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
        195                 200                 205

Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
    210                 215                 220

Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
225                 230                 235                 240

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
                245                 250                 255

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
            260                 265                 270
```

```
Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        275                 280                 285

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
    290                 295                 300

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
305                 310                 315                 320

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 278
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 278

```
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1               5                   10                  15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys
            20                  25
```

<210> 279
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 279

```
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1               5                   10                  15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys
            20                  25
```

<210> 280
<211> 254
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 280

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Asp Lys Thr His Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
35 40 45

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 281
<211> 254
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 281

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Asp Lys Thr His Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
35 40 45

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 282
<211> 205
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 282

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

```
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
            20                  25                  30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
        35                  40                  45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65                  70                  75                  80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
                85                  90                  95

Val Asp Asp Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys
            100                 105                 110

Asp Asp Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser
    130                 135                 140

Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys
145                 150                 155                 160

Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn
                165                 170                 175

Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Cys Lys Gly Ser
            180                 185                 190

Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met
        195                 200                 205
```

<210> 283
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 283

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
20 25

<210> 284
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 284

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 285
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 285

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 286

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 287
<211> 119

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Ile Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Arg Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Glu Ser Phe Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu His Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 288

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 289
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 289

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Arg Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 290
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 290

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 291
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 291

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 292

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

```
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
                85                  90                  95

Ser Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 293
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 293

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
            20                  25                  30
```

<210> 294
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 294

```
Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1               5                   10
```

<210> 295
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 295

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 296

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 297
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 297

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 298
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 298

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 299
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 299

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 300
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 300

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 301
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 301

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 302
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 302

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 303
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 303

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 304

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 305
<211> 23

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 305

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 306
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 306

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 307
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 307

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 308
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 308

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 309
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 309

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 310
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 310

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 311
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 311

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 312

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 313
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 313

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 314
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 314

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 315
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 315

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 316
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 316

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 317
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 317

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 318

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 319
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 319

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 320

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 321
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 321

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 322

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 323
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 323

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 324
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 324

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 325
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 325

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 326
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 326

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 327
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 327

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 328

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 329
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 329

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 330
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 330

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 331
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 331

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 332
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 332

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 333
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 333

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 334
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 334

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 335
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 335

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 336
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 336

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 337
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 337

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 338
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 338

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 339
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 339

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 340

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 341
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 341

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
20 25 30

<210> 342
<211> 14

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 342

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 343
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 343

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 344

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 345
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 345

Glu Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 346
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 346

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
1 5 10 15

<210> 347
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 347

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 348

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 349
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 349

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
20 25 30

<210> 350
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 350

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 351
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 351

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 352

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 353
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 353

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 354
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 354

Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly
1 5 10 15

<210> 355
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 355

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 356
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 356

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 357
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 357

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 358
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 358

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 359
<211> 32

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 359

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 360

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 361
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 361

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 362
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 362

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 363
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 363

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 364
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 364

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
1 5 10

<210> 365
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 365

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 366
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 366

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 367
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 367

Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Thr Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 368
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 368

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10

<210> 369
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 369

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Ile Leu Thr Cys
20

<210> 370
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 370

Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly
1 5 10 15

<210> 371
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 371

Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Asp Ala Met Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 372
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 372

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
1 5

<210> 373
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 373

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 374
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 374

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 375
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 375

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 376
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 376

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 377
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 377

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 378
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 378

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 379
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 379

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 380
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 380

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 381
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 381

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 382
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 382

Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 383
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 383

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Asn Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 384
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 384

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 385
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 385

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 386
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 386

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 387
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 387

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 388
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 388

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 389
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 390
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 390

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 391
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 391

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 392

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 393
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 393

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 394
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 394

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 395
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 395

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 396
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 396

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 397
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 398
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 398

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 399
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 399

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 400

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 401
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 401

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 402
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 402

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 403
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 403

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 404
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 404

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 405
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 405

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 406
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 406

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 407
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 407

Arg Leu Ser Phe Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Glu
1 5 10 15

Ile Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 408
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 408

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 409
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Synthetic Constuct

<400> 409

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 410
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 410

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 411
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 411

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 412

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 413
<211> 25

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 413

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser
20 25

<210> 414
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 414

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 415
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 415

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 416
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 416

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 417
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 417

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 418
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 418

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 419
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 419

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 420

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 421
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 422
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 422

Trp Val Arg Gln Ala Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 423
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 423

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Arg
20 25 30

<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 424

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 425
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 425

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 426
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 426

Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 427
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 427

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 428

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 429
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 429

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 430
<211> 14

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 430

Trp Met Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 431
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 431

Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Phe Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 432
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 432

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 433
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 433

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 434
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 434

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 435
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 435

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 436

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 437
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 437

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 438
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 438

Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Val
1 5 10

<210> 439
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 439

Lys Thr Thr Val Thr Ala Asp Arg Ser Ser Thr Thr Val His Met Phe
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 440
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 440

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 441
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 441

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 442
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 442

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 443
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 443

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 444
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 444

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 445
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 445

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 446
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 446

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 447
<211> 32

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 447

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 448
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 448

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 449
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 449

Glu Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 450
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 450

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 451
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 451

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 452
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 452

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 453
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 453

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 454
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 454

Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 455
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 455

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Asn Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 456

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 457
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 457

Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 458
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 458

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 459
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 459

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 460

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 461
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 461

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 462
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 462

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
1 5 10

<210> 463
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 463

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 464

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10

<210> 465
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 465

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Ile Leu Thr Cys
20

<210> 466
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 466

Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly
1 5 10 15

<210> 467
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 467

Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Asp Ala Met Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 468
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 468

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
1 5

<210> 469
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 469

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 470
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 470

Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 471
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 471

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 472
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 472

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 473
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 473

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 474
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 474

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 475
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 475

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Arg Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 476
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 476

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 477
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 477

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 478
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 478

Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 479
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 479

Lys Val Thr Leu Ala Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Leu Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 480
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 480

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 481
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 481

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 482
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 482

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 483
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 483

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 484
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 484

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 485
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 485

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 486
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 486

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 487
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 487

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 488

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 489
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 489

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 490
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 490

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 491
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 491

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 492

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 493
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 493

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ile
20 25 30

<210> 494
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 494

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 495
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 495

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala His Met His
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Val Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 496
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 496

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 497
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 497

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 498
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 498

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 499
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 499

Gly Val Pro Val Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 500
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 500

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 501
<211> 30

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 501

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Asn Phe Ile
20 25 30

<210> 502
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 502

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 503
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 503

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala His Met His
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Val Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 504
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 504

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 505
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 505

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 506
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 506

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 507
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 507

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 508

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 509
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 509

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ala
20 25 30

<210> 510
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 510

Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 511
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 511

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ser Met Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 512
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 512

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ile Val Ser Ser
1 5 10

<210> 513
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 513

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 514
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 514

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 515
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 515

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 516
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 516

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 517
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 517

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 518
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 518

Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 519
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 519

Lys Val Thr Leu Ala Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe Leu Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 520

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 521
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 521

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 522
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 522

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 523
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 523

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 524
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 524

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 525
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 525

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Met Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 526
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 526

Trp Met Met Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 527
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 527

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 528
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 528

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 529
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 529

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Met Val Thr Leu His Cys
20

<210> 530
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 530

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 531
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 531

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 532
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 532

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 533
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 533

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 534
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 534

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 535
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 535

Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 536

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 537
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 537

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 538
<211> 15

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 538

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 539
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 539

Gly Val Pro Glu Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 540

Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 541
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 541

Gln Ser Val Lys Glu Ser Glu Gly Gly Leu Phe Lys Pro Thr Asp Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Cys Ser Leu Ser
20 25

<210> 542
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 542

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 543
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 543

Arg Ser Thr Ile Thr Arg Asn Thr Asn Glu Asn Thr Val Thr Leu Lys
1 5 10 15

Met Thr Arg Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 544
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 544

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 545
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 545

Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly Asp Thr
1 5 10 15

Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 546
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 546

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 547
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 547

Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Val Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 548
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 548

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Leu
1 5 10

<210> 549
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 549

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
20 25 30

<210> 550
<211> 49
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala

<210> 551
<211> 58
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 551

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly
1 5 10 15

Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
20 25 30

Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
35 40 45

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
50 55

<210> 552
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 552

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 553
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 553

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 554
<211> 49
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 554

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr

<210> 555
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 555

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 556

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 557
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 557

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 558
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 558

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 559
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 559

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 560

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 561
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 561

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 562
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 562

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 563
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 563

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 564
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 564

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 565
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 565

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr
20 25 30

<210> 566
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 566

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 567
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 567

Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
1 5 10 15

Leu Asn Ser Leu Lys Val Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Asn
20 25 30

<210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 568

Trp Gly Gln Gly Ile Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 569
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 569

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
20

<210> 570
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 570

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 571
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 571

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 572

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 573
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 573

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 574
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 574

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 575
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 575

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
1 5 10 15

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
20 25 30

Cys Ala Arg
35

<210> 576
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 576

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 577
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 577

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 578
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 578

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 579
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 579

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 580
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 580

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 581
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 581

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp
1 5 10

<210> 582
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 582

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 583
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 583

Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 584

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala
1 5 10

<210> 585
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 585

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 586
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 586

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 587
<211> 5

<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 587

Gly Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 588
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 588

Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 589
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 589

Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr
1 5

<210> 590
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 590

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser Arg Phe Thr Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 591
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 591

Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser
1 5

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 592

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 593
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 593

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 594
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 594

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 595
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 595

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Ala Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Asp Gly Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 596
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 596

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Val Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Arg Phe Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 597
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 597

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 598
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 598

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 599
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 599

Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 600

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 601
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 601

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 602
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 602

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 603
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 603

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 604

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 605
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 605

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
20 25 30

<210> 606
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 606

Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 607
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 607

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 608
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 608

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 609
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 609

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Val Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20

<210> 610
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 610

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 611
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 611

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 612
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 612

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 613
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 613

Ser Asp Tyr Val Trp Asn
1 5

<210> 614
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 614

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 615
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 615

Gly Asn Tyr Asp Trp Ala Phe Ala Tyr
1 5

<210> 616
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 616

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 617
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 617

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 618
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 618

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 619
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 619

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Val Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Asp Trp Ala Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 620
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 620

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 621
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 621

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr
20 25 30

<210> 622
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 622

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 623
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 623

Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 624
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 624

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 625
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 625

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 626
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 626

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile Ser
1 5 10 15

<210> 627
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 627

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 628
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 628

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 629
<211> 471
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 629

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro
20 25 30

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
35 40 45

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Val Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Gly
65 70 75 80

Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Asp Trp Ala Phe
115 120 125

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

```
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
                245                 250                 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            260                 265                 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        275                 280                 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    290                 295                 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305                 310                 315                 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                325                 330                 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            340                 345                 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        355                 360                 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    370                 375                 380

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385                 390                 395                 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                405                 410                 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            420                 425                 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        435                 440                 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    450                 455                 460
```

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 630
<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 630

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
20 25 30

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
35 40 45

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Asn Lys Leu Leu Ile Ser Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 631
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 631

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 632
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 632

Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Arg Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 633
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 633

Asp Ser Tyr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 634
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 634

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 635
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 635

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 636
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 636

Cys Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 637
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 637

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Arg Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Ser
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Gly Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 638
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 638

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Gln Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Phe Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 639
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 639

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Val Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 640
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 640

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
85 90 95

Ser Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 641
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 641

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 642
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 642

Glu Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 643
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 643

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
20 25 30

<210> 644
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 644

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 645
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 645

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 646
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 646

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 647
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 647

Glu Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 648
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 648

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 649
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

<400> 649

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 650
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc Tổng hợp

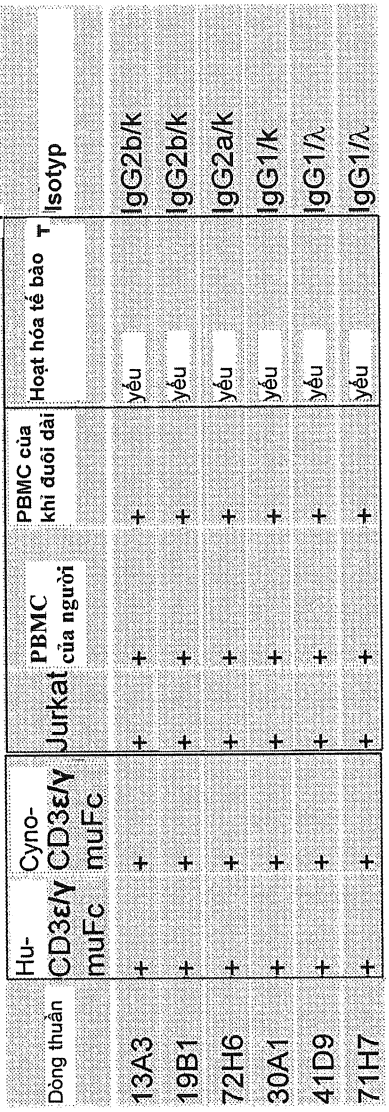
<400> 650

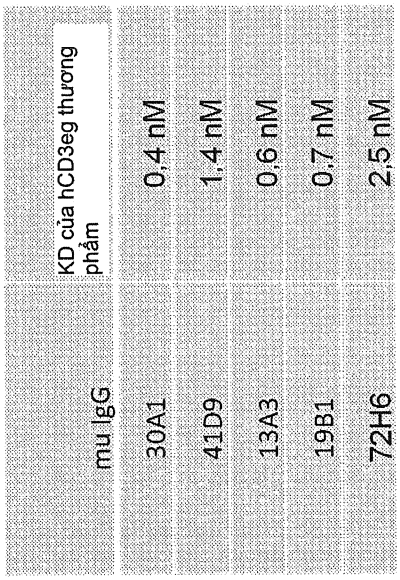
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

Hình 1

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRG
SKPEDANFYLYLRARVDDGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKD
GKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYCKGSQNKSKPLQVYYRM (SEQ ID NO: 282)

Hình 2A

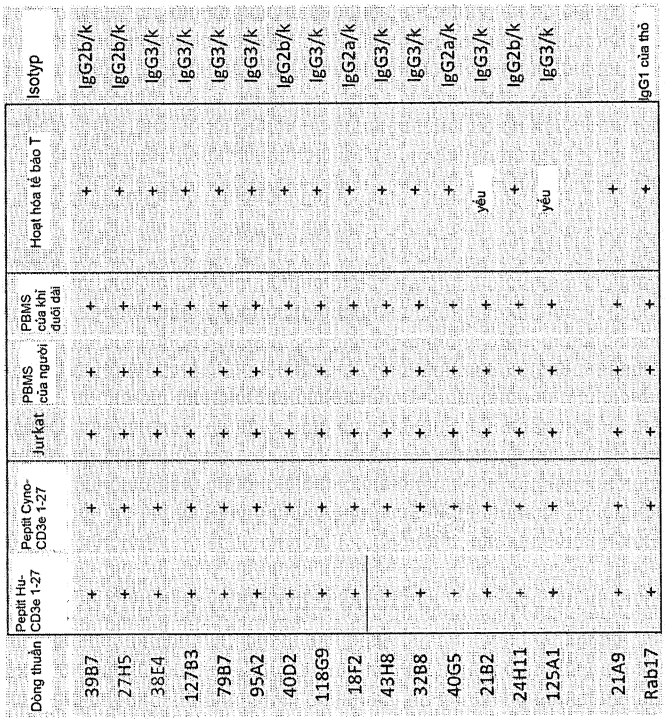

ELISA
FACS
Hoạt hóa tế bào
Dòng thuần
Hu-CD3ε/γ muFc
Cyno-CD3ε/γ muFc
Jurkat
PBMC của người
PBMC của khỉ đuôi dài
Hoạt hóa tế bào
Isotyp
13A3 + + + + + yếu IgG2b/k
19B1 + + + + + yếu IgG2b/k
72H6 + + + + + yếu IgG2a/k
30A1 + + + + + yếu IgG1/k
41D9 + + + + + yếu IgG1/λ
71H7 + + + + + yếu IgG1/λ



	KD của hCD3eg thương phẩm
mu IgG	
30A1	0,4 nM
41D9	1,4 nM
13A3	0,6 nM
19B1	0,7 nM
72H6	2,5 nM

Hình 2B

Hình 3A



Dòng thuần	ELISA		FACS			Hoạt hóa tế bào T	Isotyp
	Peptit Hu-CD3e 1-27	Peptit Cyno-CD3e 1-27	Jurkat	PBMS của người	PBMS của khỉ đuôi dài		
39B7	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
27H5	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
38E4	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
127B3	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
79B7	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
95A2	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40D2	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
118G9	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
18F2	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
43H8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
32B8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40G5	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
21B2	+	+	+	+	+	yếu	IgG3/k
24H11	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
125A1	+	+	+	+	+	yếu	IgG3/k
21A9	+	+	+	+	+	+	
Rab17	+	+	+	+	+	+	IgG1 của thỏ

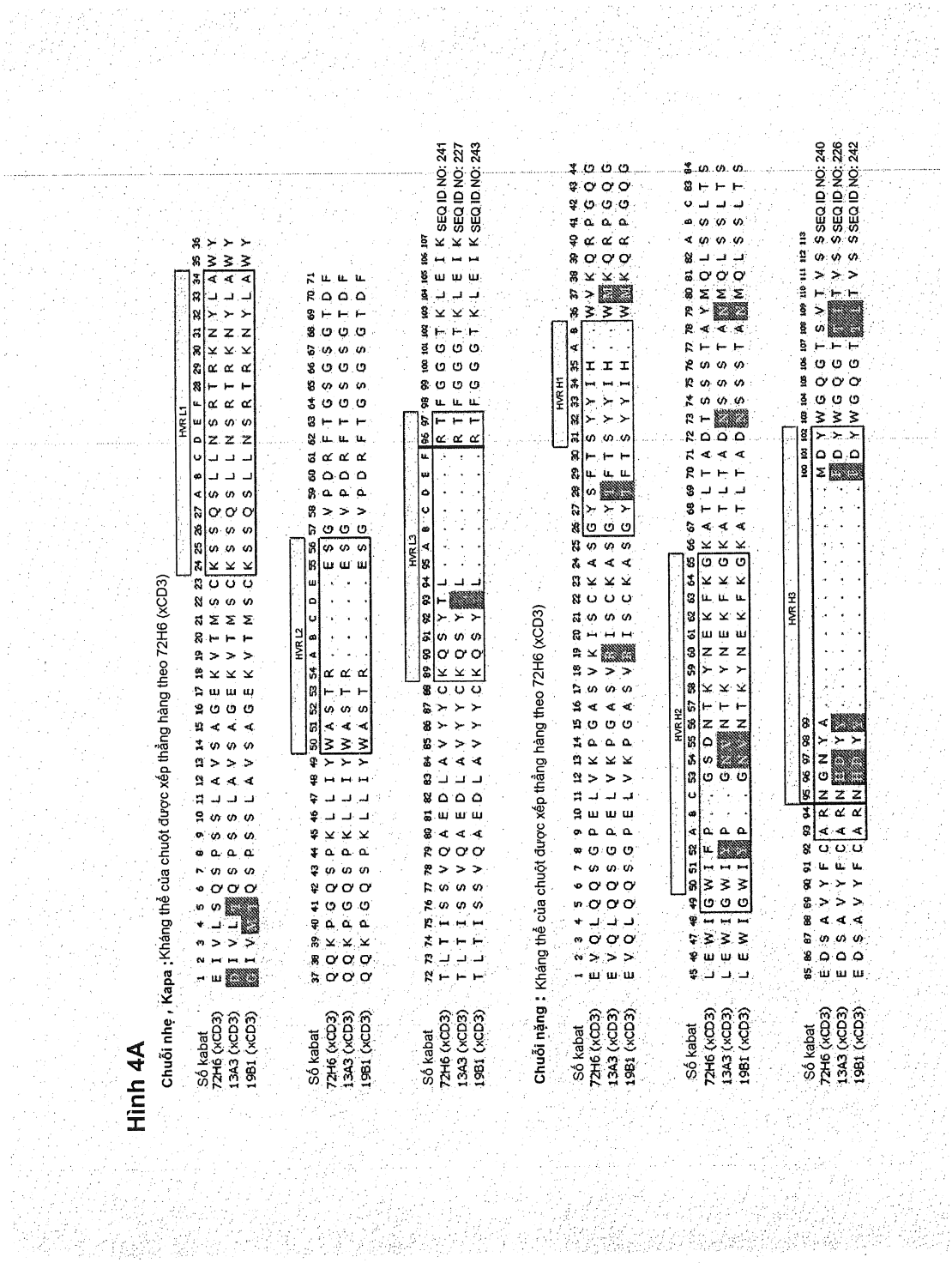
Hình 3B

IgG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
127B3	1,30E+05	9,67E-05	7,44E-10
14C7	1,66E+05	3,79E-05	2,28E-10
40D2	1,97E+05	1,11E-04	5,63E-10
79B7	1,52E+05	3,41E-05	2,24E-10
40G5	1,56E+05	2,48E-05	1,59E-10
18F12	1,34E+05	1,59E-05	1,19E-10
38E4	4,41E+05	3,45E-05	7,83E-11
95A2	2,90E+05	1,87E-05	6,44E-11
43H8	2,66E+05	1,23E-04	4,61E-10
118G9	1,79E+05	3,74E-05	2,09E-10
27H5-1	2,34E+05	1,15E-04	4,92E-10
39B7	2,20E+05	7,31E-05	3,31E-10
muSP34	1,61E+05	4,00E-05	2,49E-10

Hình 3C

IgG	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
mu38E4	5,60E+04	5,32E-05	0.95
mu40G5	3,11E+04	2,69E-05	0.86
Rab17	2,86E+04	2,42E-04	8.46

Hình 4A


Chuỗi nhẹ , Kapa :Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo 72H6 (xCD3)
HVR L1
HVR L2
HVR L3
SEQ ID NO: 241
SEQ ID NO: 227
SEQ ID NO: 243
Chuỗi nặng : Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo 72H6 (xCD3)
HVR H1
HVR H2
HVR H3
SEQ ID NO: 240
SEQ ID NO: 226
SEQ ID NO: 242

Hình 4B

13A3	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 227)
19B1	GIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 243)
72H6	EIVLSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 241)
30A1	NIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLSGRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYYLLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 231)
41D9a	QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGTKVTV (SEQ ID NO: 221)
71H7	QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGTKVTV (SEQ ID NO: 245)

Hình 4C

13A3	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 226)
19B1	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 242)
72H6	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTSYYIHWVKQRPGQGLEWIGWIFPGSDNT KYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARNGNYAMDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 240)
30A1	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAIHWVRQPPGKGLDWLGVIWAGGNTK YNSALMSRLSFSKDNSKSQVFLEINSLQTDDTAMYYCAREDSSGYVALDYWGQGTSVT VSS (SEQ ID NO: 230)
41D9a	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEEFKGRFVFSLETSASTTYLQINNLKNEDTATYFCARRGDYRYAWFLYWGQGTLVT VSA (SEQ ID NO: 220)
71H7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARRGDYRYAWFTYWGQGTLVT VSA (SEQ ID NO: 244)

Hình 5A

14C7	DVVMTQTPSSLAVSTGEKVTMTCKSSQSLLNIRTRKNCLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIRSVQPEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 247)
127B3	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 249)
18F12	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 251)
27H5-1	DIVMTQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPVRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 253)
38E4	DIVMTQSPSFLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQRPGQSPKLLIYWTSTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAI YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 286)
39B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 255)
40D2	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 257)
40G5	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLTWYQQKPGQSPKLLIYWASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 292)
79B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 259)
95A2	DIVMTQSPSSLAVSAGEMVTLHCKSSQSLLNIRTRKNYLAWYLQKPGQSPRLLIYWASTRASGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 261)
118G9	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGLSPKLLIYWASTRESGVPERFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 263)

Hình 5B

14C7	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKASGFSFTNYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGSDNTKFNDKFKGKATLTADTSSTTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDSITNYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 246)
127B3	QVQLQQSGSELVRPGASLKLSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGQGLEWIGNFYPGDLTVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
18F12	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTNYYMHWVKQRPGQGLEWIGWISPGSGSIKYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSLYFFDFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 250)
27H5-1	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYSFINYYTHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMHLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 252)
38E4	QVQLQQSGPELVKPGASVTISCTASGFTFTSYYIHWVRQRPGQGLEWIGWIYPENDNTKYNEKFKDKATLTADTSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSRYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 285)
39B7	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYNFINYYTHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMHLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 254)
40D2	QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYSFANYYTHWVRQRPGQGLEWIGWLYPGNGDTRYNEKFKDKATLTADTSSNTASMQLNSL TSEDSAVYYCTRDSYGNYFFDYWGQGTTLIVSS (SEQ ID NO: 256)
40G5	QVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKASGYTFTNYYIHWVRQRPGQGLEWIGWIYPGDVSTKYNEKFKGKTTLTADKSSSTAYMLLSGL TSEDSAIYFCARDGYSFYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 291)
79B7	QVQLQQSGSELVRPGASLKLSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGQGLEWIGNSYPGDLNVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 258)
95A2	QVQLQQSGPEMVKPGASVTISCKTSGFTFTSYYIHWMMQRPGQGLEWIGWLYPGDVSTRYNEKFRDKATLTADKSSTTAYLYLSSL TSEDSAVYFCARDSSASYYFDFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 260)
118G9	QVQLQQPGSELVRPGASVTLSCTASGYSFTSYWMHWVKQRPGQGLEWVGNIYPGGEIINYAEKFKTKGTLTVDISSSTAYMHLSSL TSDDSAVYYCTRDTTGNYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 262)

Hình 6A

21A9

DIQMTQSPSSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLVWYQQKLGQPPKLLIYRASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSVPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 235)

Rab17

DMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASETVYSNNYLAWFQQKPGQPPKRLIYGVSTLDSGVP
PRFSGSGSGTQFTLTISDVVCDDAATYYCAGYKTSSSYAIAFGGGTELEIL
(SEQ ID NO: 265)

Hình 6B

21A9

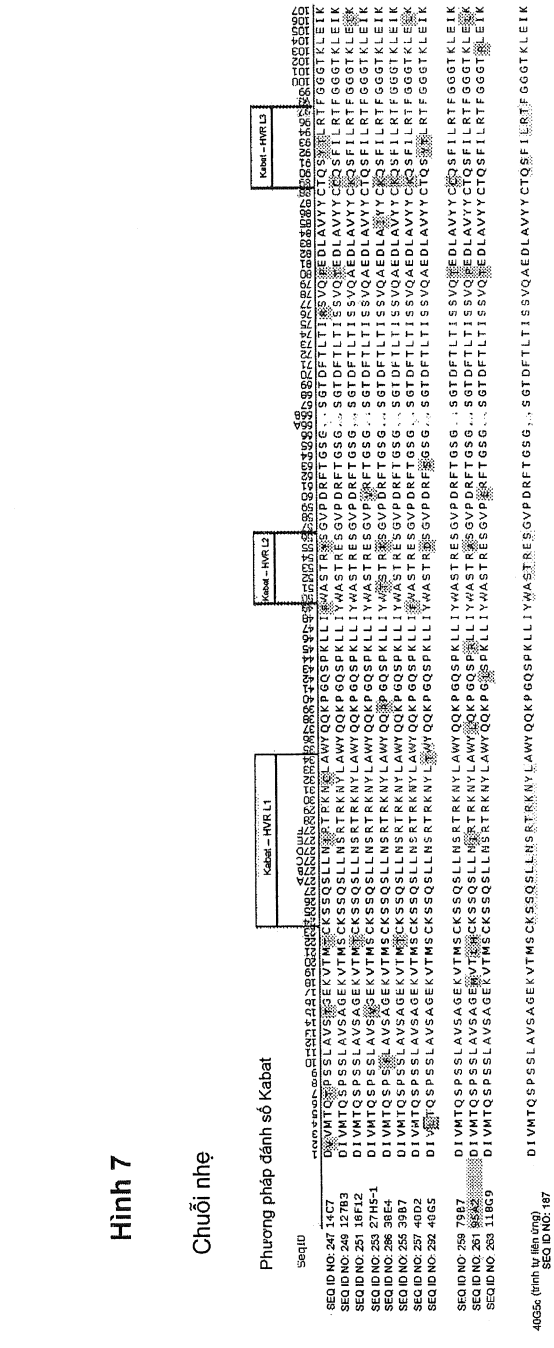
EVQLVESGGGVVQPGGSLKLSCAASGFTFSGSAMHWVRQASEKGLEWVGRIRSRANSYA
TAYAASVKDRFTISRDNSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCIRDTMVRGIDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 234)

Rab 17

QSVKESEGGLFKPTDTLTLTCTVSGCSLSSCAISWVRQAPGKGLEWIGFMSVTGSAYYAN
WAKSRSTITRNTNENTVTLKMTRLTAADTAIYFCARVGIGSGLNIWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 264)

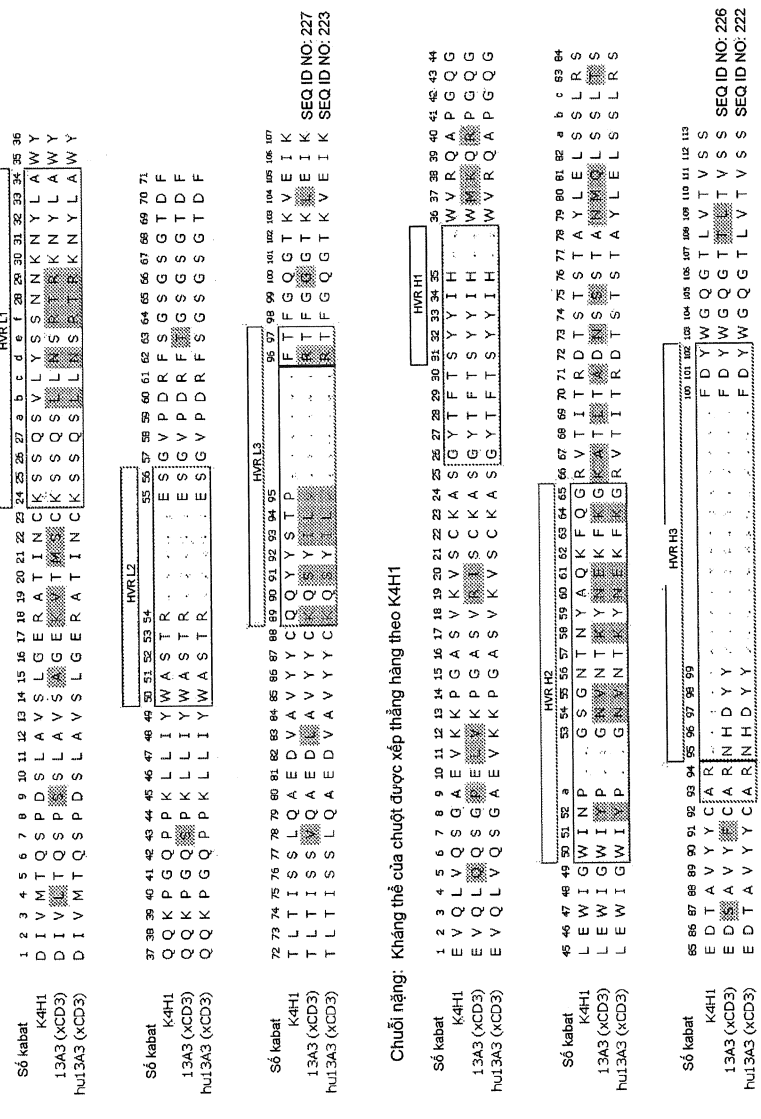
Hình 7

Chuỗi nhẹ

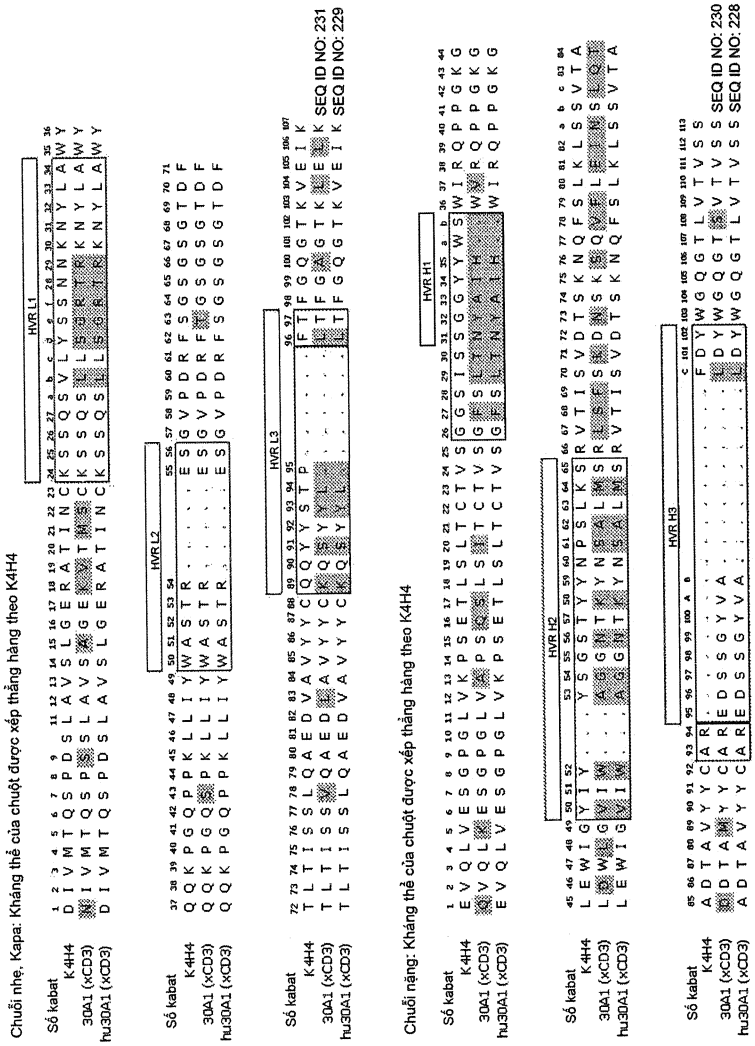


Chuỗi nặng

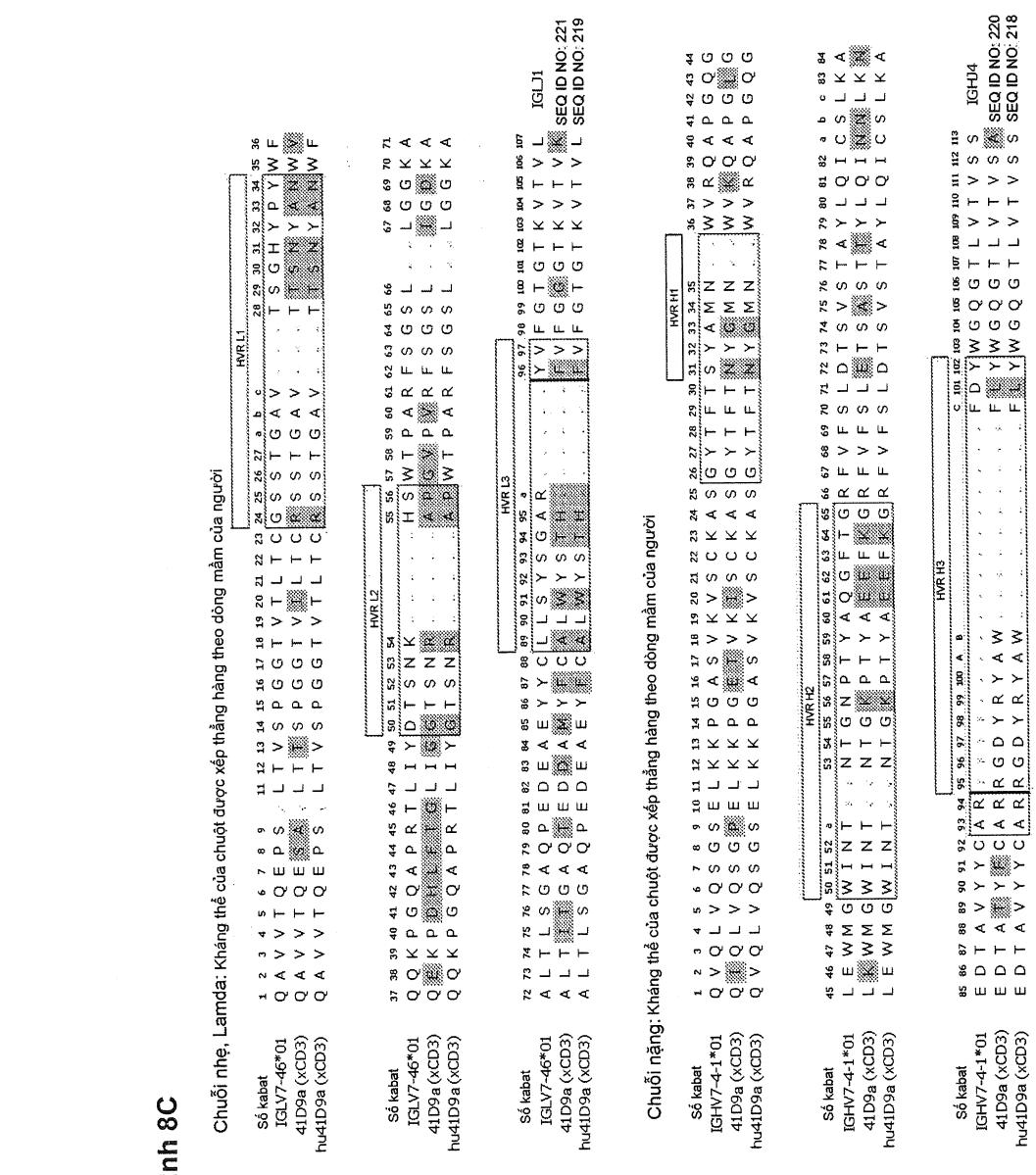
Hình 8A


Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR L1
HVR L2
HVR L3
Số kabat
K4H1
13A3 (xCD3)
hu13A3 (xCD3)
SEQ ID NO: 227
SEQ ID NO: 223
Chuỗi nặng: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR H1
HVR H2
HVR H3
SEQ ID NO: 226
SEQ ID NO: 222

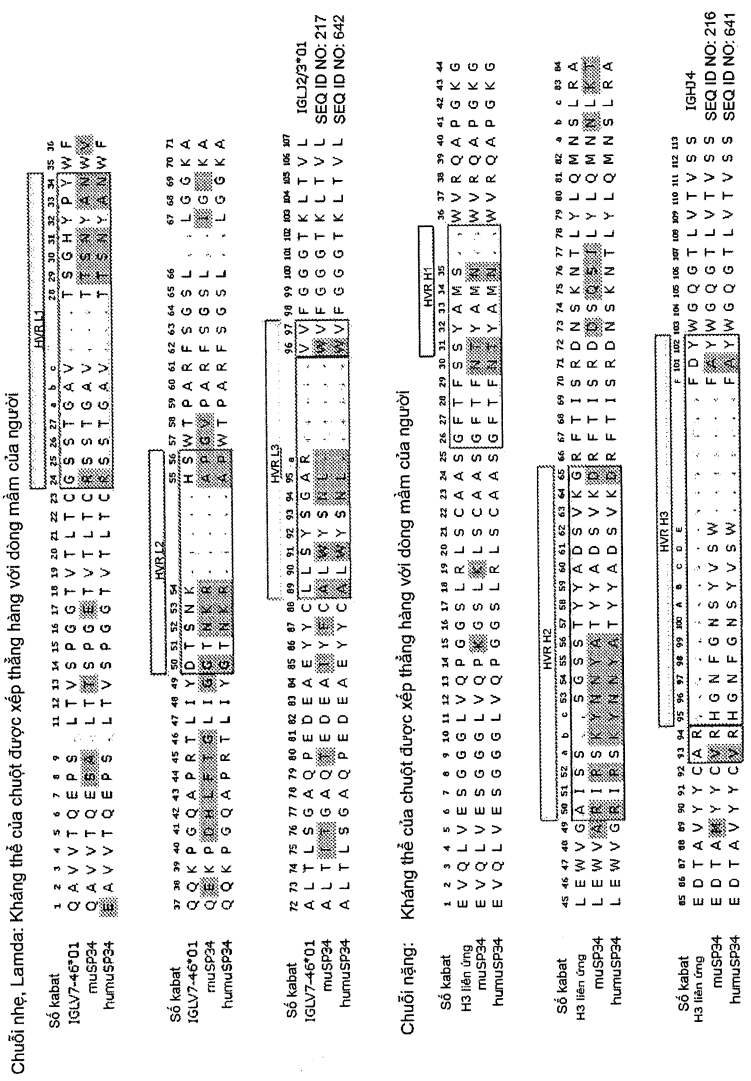
Hình 8B


Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo K4H4
HVR L1
HVR L2
HVR L3
SEQ ID NO: 231
SEQ ID NO: 229
Chuỗi nặng: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo K4H4
HVR H1
HVR H2
HVR H3
SEQ ID NO: 230
SEQ ID NO: 228

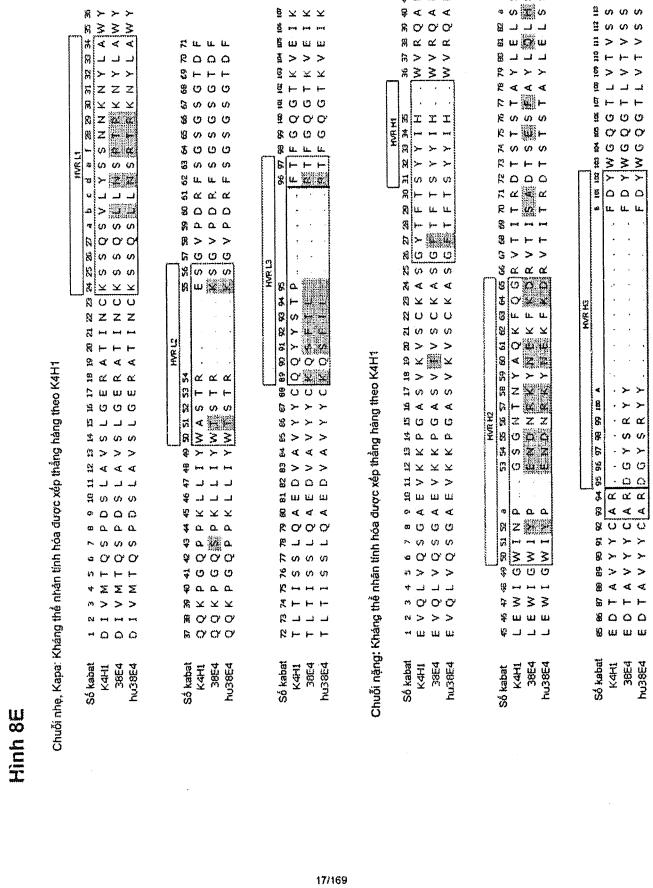
Hình 8C


Chuỗi nhẹ, Lamda: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo dòng mầm của người
HVR L1
HVR L2
HVR L3
Số kabat
IGLV7-46*01
41D9a (xCD3)
hu41D9a (xCD3)
IGLJ1
SEQ ID NO: 221
SEQ ID NO: 219
Chuỗi nặng: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng theo dòng mầm của người
HVR H1
HVR H2
HVR H3
IGHV7-4-1*01
IGHJ4
SEQ ID NO: 220
SEQ ID NO: 218

Hình 8D

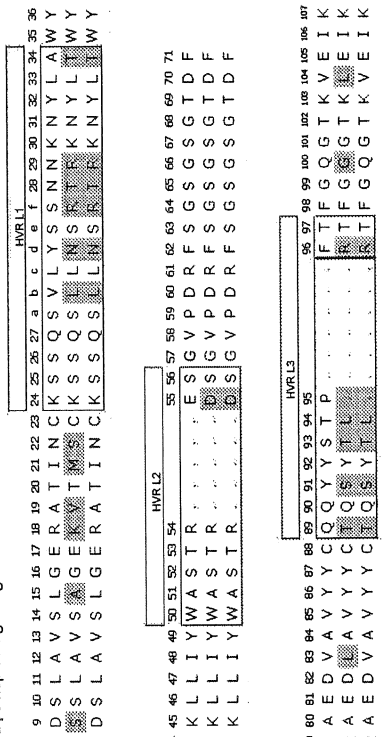

Chuỗi nhẹ, Lamda: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng với dòng mầm của người
Số kabat
IGLV7-46*01
muSP34
humuSP34
HVR L1
HVR L2
HVR L3
IGLJ2/3*01
SEQ ID NO: 217
SEQ ID NO: 642
Chuỗi nặng: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng với dòng mầm của người
H3 liên ứng
HVR H1
HVR H2
HVR H3
IGHJ4
SEQ ID NO: 216
SEQ ID NO: 641

Hình 8E


Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR-L1
HVR-L2
HVR-L3
SEQ ID NO: 288
SEQ ID NO: 290
Chuỗi nặng: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR-H1
HVR-H2
HVR-H3
SEQ ID NO: 287
SEQ ID NO: 289

Hình 8F

Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng với K4H1



Chuỗi nặng: Kháng thể của chuột được xếp thẳng hàng với K4H1

Hình 9A

13A3 của chuột = 0,7 nM

Các biến thể 13A3 nhân tính hóa:

Chuỗi nặng	Dạng ghép K4	Dạng ghép K4 + S43A
Dạng ghép VH1	1,5 nM	1,8 nM
Dạng ghép VH1 + R71A	1,0 nM	1,4 nM
Dạng ghép VH1+ V37M + V67A + R71A + T73N	0,8 nM	ND
Dạng ghép VH1+ V37M + V67A + R71A + T73N + Y91F	1,2 nM	1,4 nM

Hình 9B

30A1 của chuột = 0,4 nM

Các biến thể 30A1 nhân tính hóa:

Chuỗi nặng	Dạng ghép K4	Dạng ghép K4+ S43A
Dạng ghép VH3	2,9nM	1,4 nM
Dạng ghép VH3+ A24V	1,7 nM	1,7 nM
Dạng ghép VH3 + R71K + L78V	1,8 nM	2,2 nM
Dạng ghép VH3+ A24V + R71K + L78V	2,3 nM	1,5 nM
Dạng ghép VH3+ A24V + V48L + F67L + I69F + R71K + L78V	2,4 nM	1,4 nM
Dạng ghép VH4 + V71K + F78V	15,4 nM	5,7 nM
Dạng ghép VH4+ I37V + I48L + V67L + I69F + V71K + F78V	2,4 nM	1,7 nM

Hình 9C

41D9 của chuột = 1,1 nM

Các biến thể 41D9 nhân tính hóa:

Chuỗi nặng	dạng ghép λ7 + F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + G69D + Y87F
dạng ghép VH7 + V2I + A78T + Y91F	ND

21/169

Hình 9D

SP34 của chuột = 7 nM

Các biến thể SP34 nhân tính hóa:

Chuỗi nhẹ	dạng ghép VH3 +T93V	dạng ghép VH3 + G49A +T93V	dạng ghép VH3 + N73D + T93V	dạng ghép VH3 G49A + N73D + T93V
dạng ghép λ7 + Y49G			liên kết yếu	
dạng ghép λ7 + F36V + T46G + Y49G	15.9 nM		3,5 nM	14,5 nM
dạng ghép λ7 + F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + T58V + Y87F		21 nM	3,1 nM	8 nM
dạng ghép λ2 + Y49G		không liên kết		
dạng ghép λ2 + A43L + P44F + L46G + M47L + Y49G		liên kết yếu	13 nM	47 nM

Hình 9E

38E4 của chuột = 0,75 nM

Các biến thể 38E4 nhân tính hóa:

Chuỗi nặng

dạng ghép VH1+ R71A

dạng ghép K4+ P43S

0,5 nM

Hình 9F

CDR 40G5c của chuột được dẫn xuất từ trình tự liên ứng

Các biến thể 40G5c nhân tính hóa:

Chuỗi nặng	dạng ghép K4
dạng ghép VH1+ V67A + R71A	37 nM
dạng ghép VH1 + I69L + R71A	36 nM
dạng ghép VH1+ V67A + I69L + R71A	24 nM

Hình 10

Biến thể	hCD3ε$^{1-27}$-Fc (nM)	huCD3εγ (nM)	cyCD3εγ (nM)	hCD3εγ thương phẩm
hu13A3.v2				1
hu30A1.v2				2
hu41D9a				ND
huSP34.v52	11	19	12	4
hu38E4.v1	1,0	0,5	0,7	
hu40G5c	13	12	14	

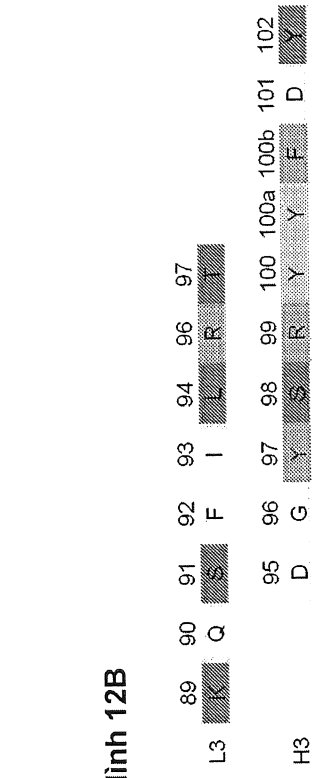
Hình 11

	Phiên bản	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
38E4	v1	6,06E+06	0,0051	0,8
38E4	v2	2,29E+06	0,0036	1,6
38E4	v3	4,11E+06	0,0140	3,4
38E4	v4	3,25E+05	0,0034	10
40G5	**c**	**1,20E+06**	**0,01764**	**15**
38E4	v5	2,05E+06	0,0225	11
38E4	v6	5,11E+04	0,0017	34
38E4	v7	2,83E+05	0,0246	87
38E4	v8	1,12E+06	0,2018	180
38E4	v9	7,26E+04	0,0166	229

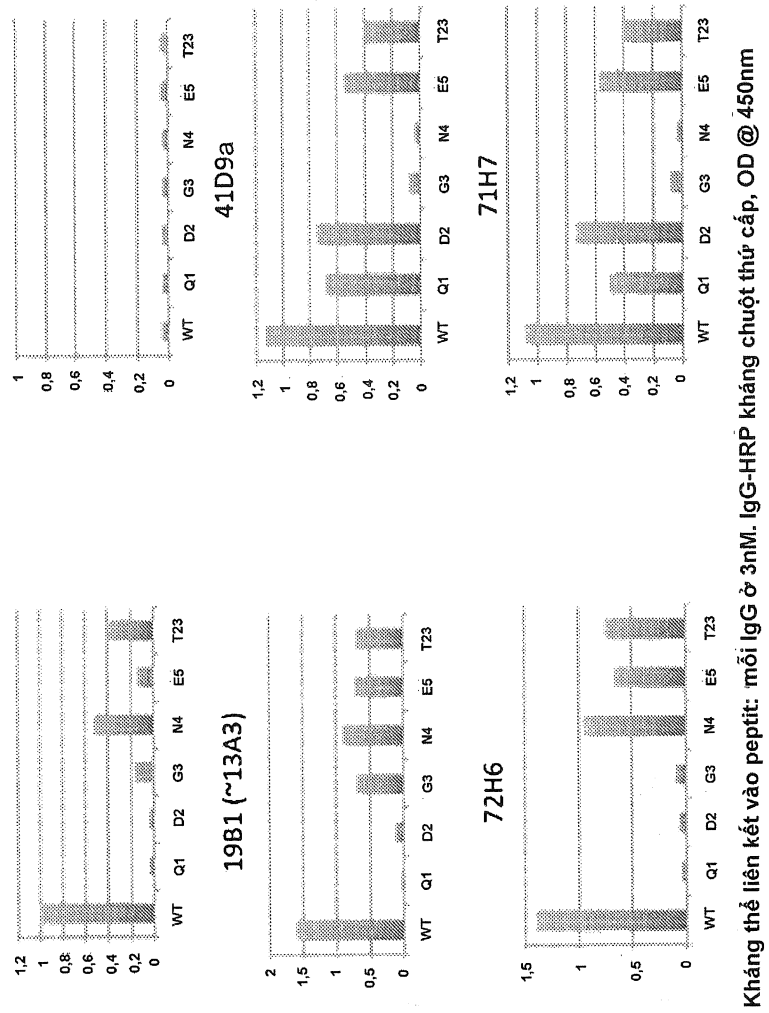
Hình 12A

	Động học đơn chu kỳ				Động học đa chu kỳ			
Đột biến L3	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	tỷ lệ (lần)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	tỷ lệ (lần)
K89A	4,28E+05	1,02E-03	2,4	0,7				
Q90A					1,78E+05	4,22E-03	23,8	29,9
S91A	3,44E+05	1,35E-03	3,9	1,2				
F92A					1,46E+06	2,32E-02	15,9	20,0
I93A					3,08E+06	1,24E-02	4,0	5,1
L94A	2,83E+05	2,95E-04	1,0	0,3				
R96A			NB	NB				
T97A	2,96E+05	8,60E-04	2,9	0,9				
Đột biến H3	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	tỷ lệ (lần)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	tỷ lệ (lần)
R94A	5,55E+04	4,35E-03	78,4	23,3				
D95A	1,27E+05	3,09E-03	24,3	7,2				
D95T					51140	0,001749	34,2	43,0
D95S					1,12E+06	0,2018	179,5	225,8
G96A					1,86E+06	3,57E-03	1,9	2,4
Y97A			NB					
S98A	3,85E+05	1,47E-03	3,8	1,1				
R99A			NB					
Y100A					4,60E+04	1,91E-02	414,5	521,4
Y100aA					2,83E+05	2,46E-02	87,0	109,5
F100bA			NB					
D101A	1,42E+05	3,42E-03	24,1	7,2				
Y102A	3,22E+05	1,32E-03	4,1	1,2				
hu38E4.v1	3,20E+05	1,08E-03	3,4	1,0				
hu38E4.v1					5,44E+06	4,33E-03	0,8	1,0

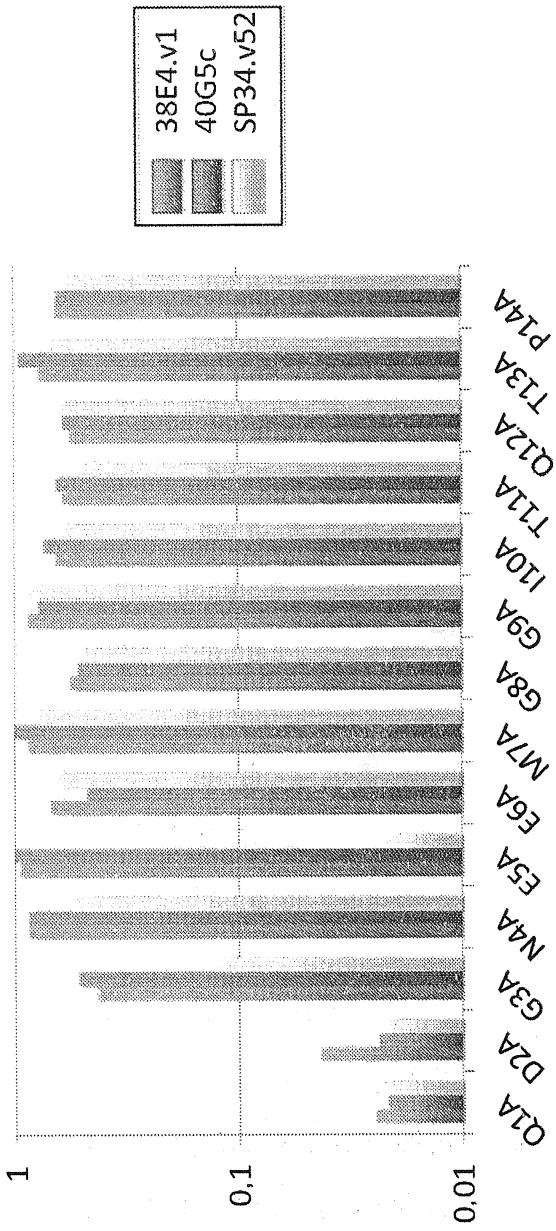
Hình 12B


89 90 91 92 93 94 96 97
L3 K Q S F I L R T
95 96 97 98 99 100 100a 100b 101 102
H3 D G Y S R Y Y F D Y

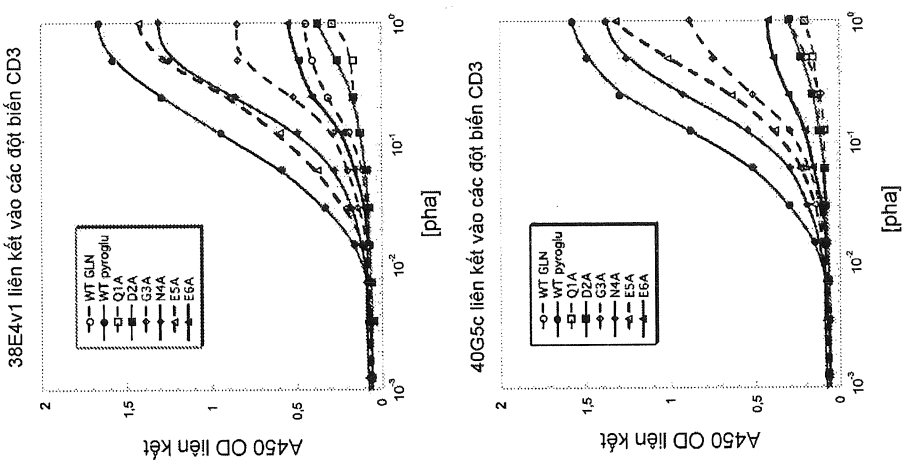
Hình 13A



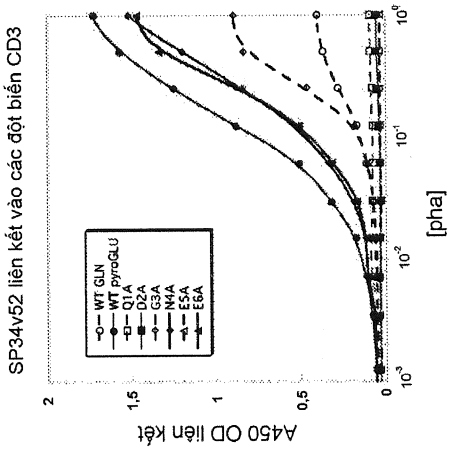
Kháng thể liên kết vào peptit: mỗi IgG ở 3nM. IgG-HRP kháng chuột thứ cấp, OD @ 450nm

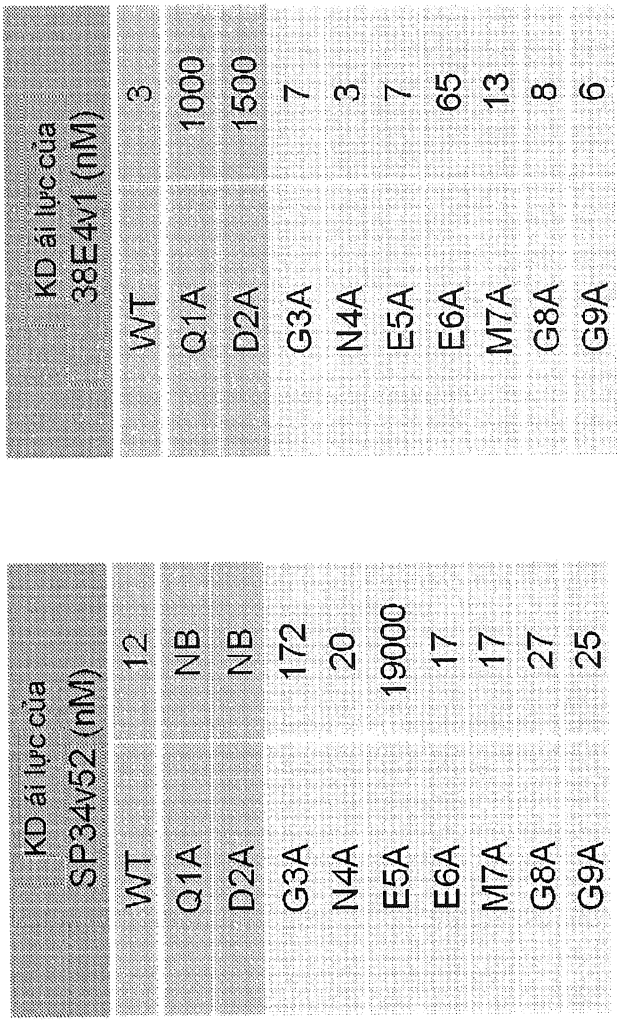

38E4.v1
40G5c
SP34.v52
1
0,1
0.01
Q1A
D2A
G3A
N4A
E5A
E6A
M7A
G8A
G9A
I10A
T11A
Q12A
T13A
P14A

Hình 13B


38E4v1 liên kết vào các đột biến CD3
A450 OD liên kết
[pha]
WT GLN
WT pyroglu
Q1A
D2A
G3A
N4A
E5A
E6A
40G5c liên kết vào các đột biến CD3
A450 OD liên kết
[pha]
WT GLN
WT pyroglu
Q1A
D2A
G3A
N4A
E5A
E6A

Hình 13C


SP34v52 liên kết vào các đột biến CD3
A450 OD liên kết
[pha]
WT GLN
WT pyroGLU
Q1A
D2A
G3A
N4A
E5A
E6A



KD ái lực của SP34v52 (nM)	
WT	12
Q1A	NB
D2A	NB
G3A	172
N4A	20
E5A	19000
E6A	17
M7A	17
G8A	27
G9A	25

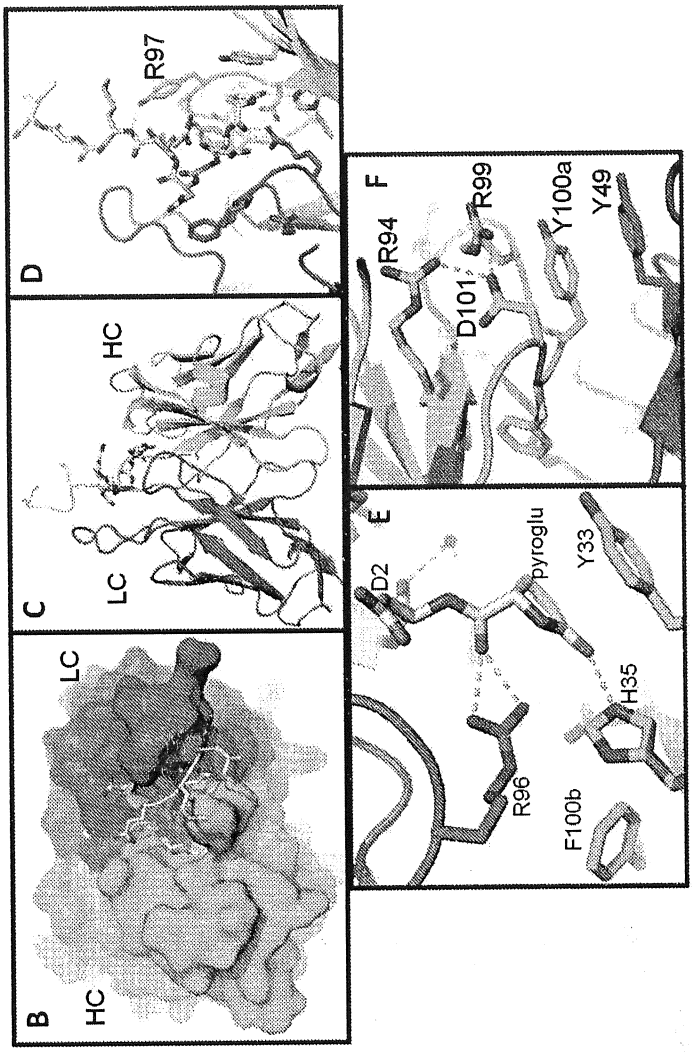
KD ái lực của 38E4v1 (nM)	
WT	3
Q1A	1000
D2A	1500
G3A	7
N4A	3
E5A	7
E6A	65
M7A	13
G8A	8
G9A	6

Hình 13D

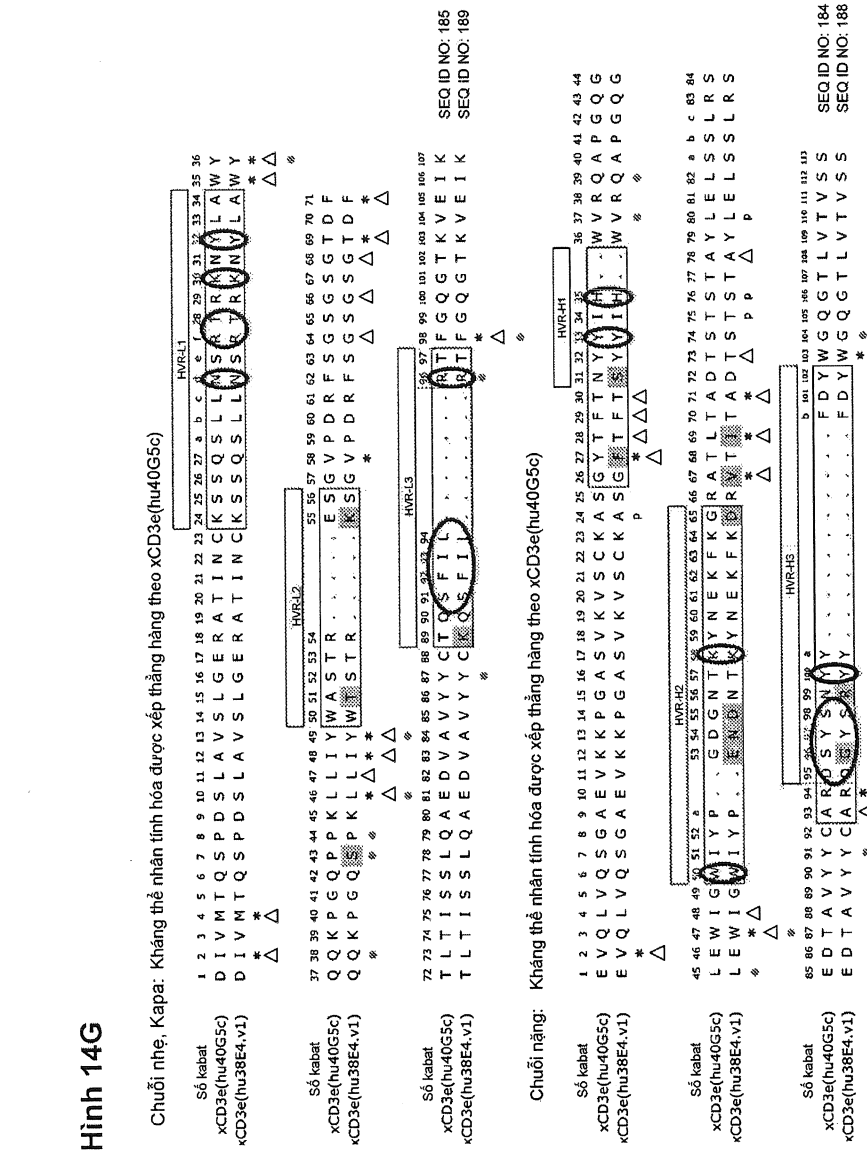
32/169

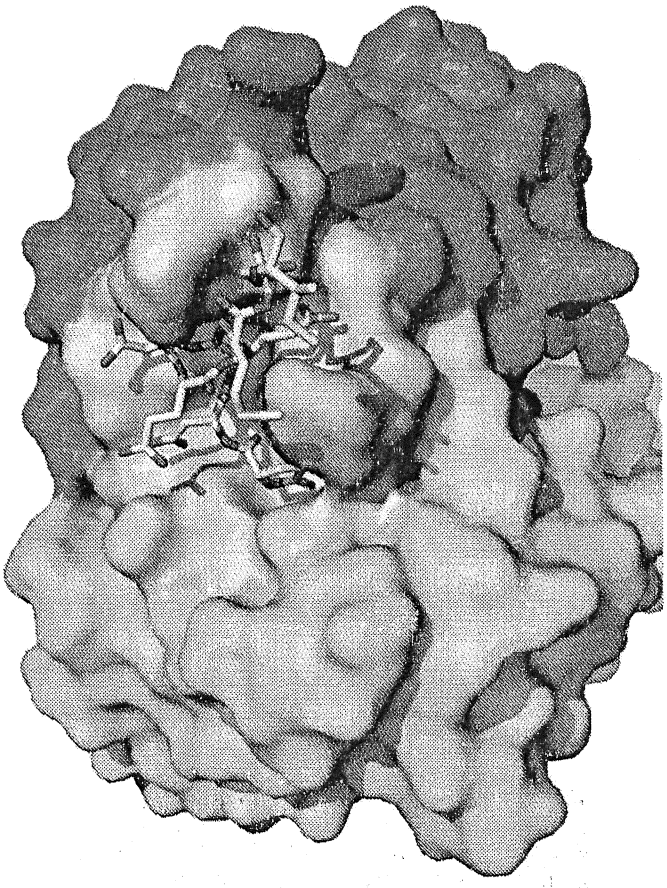
Hình 14A - 14F

A trình tự peptit 16mer: pyroGlu-D-G-N-E-E-M-G-G-I-T-Q-T-P-Y-K



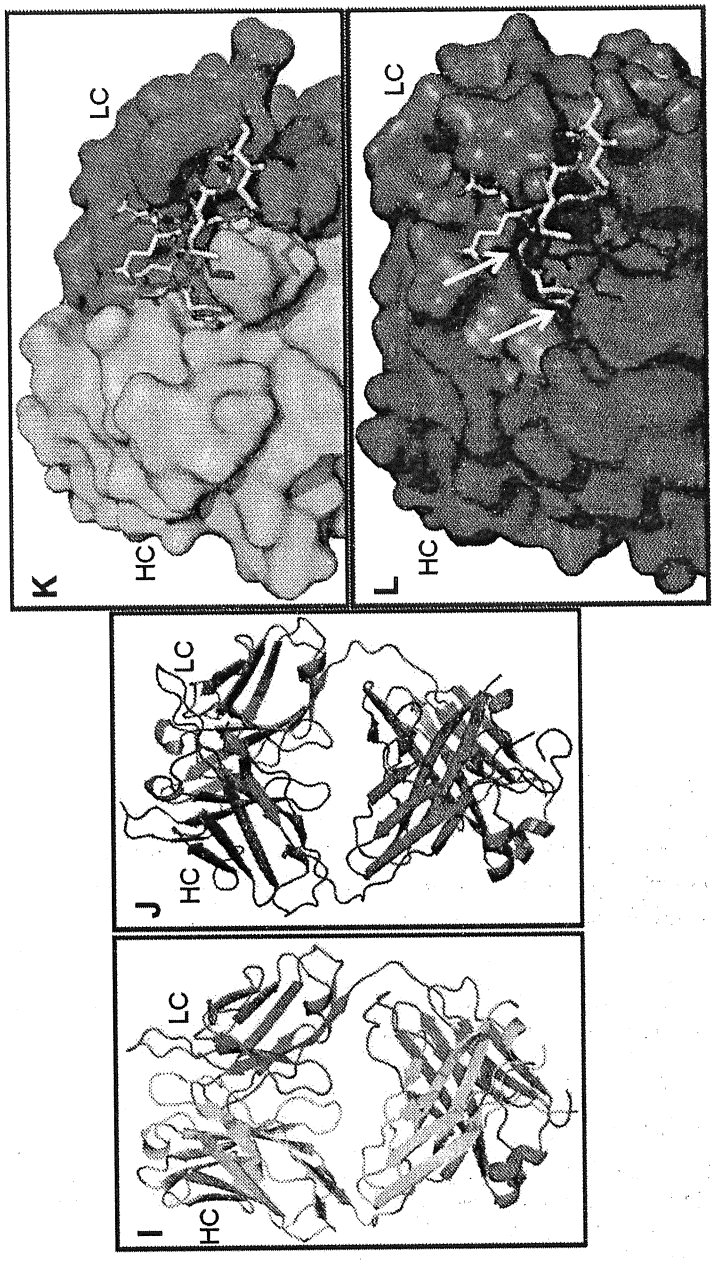
Hình 14G


Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo xCD3e(hu40G5c)
Số kabat
xCD3e(hu40G5c)
xCD3e(hu38E4.v1)
HVR-L1
HVR-L2
HVR-L3
SEQ ID NO: 185
SEQ ID NO: 189
Chuỗi nặng: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo xCD3e(hu40G5c)
HVR-H1
HVR-H2
HVR-H3
SEQ ID NO: 184
SEQ ID NO: 188
Các vị trí Vernier; Foote and Winter JMB (1992) 224:487
Các tương tác FW-CDR; Padlan Mol. Immunol. (1994) 31:169
Các tương tác VH-VL; Padlan Mol. Immunol. (1994) 31:169

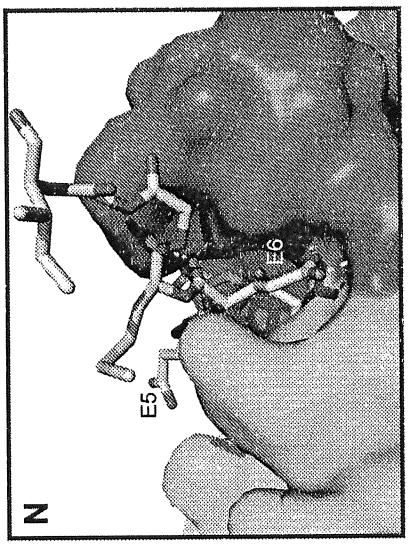


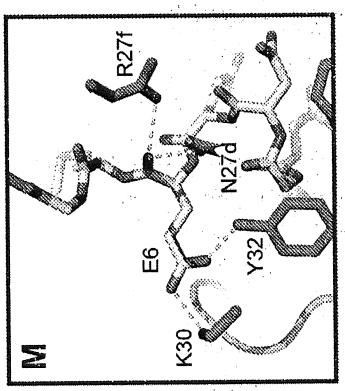
Hình 14H

35/169



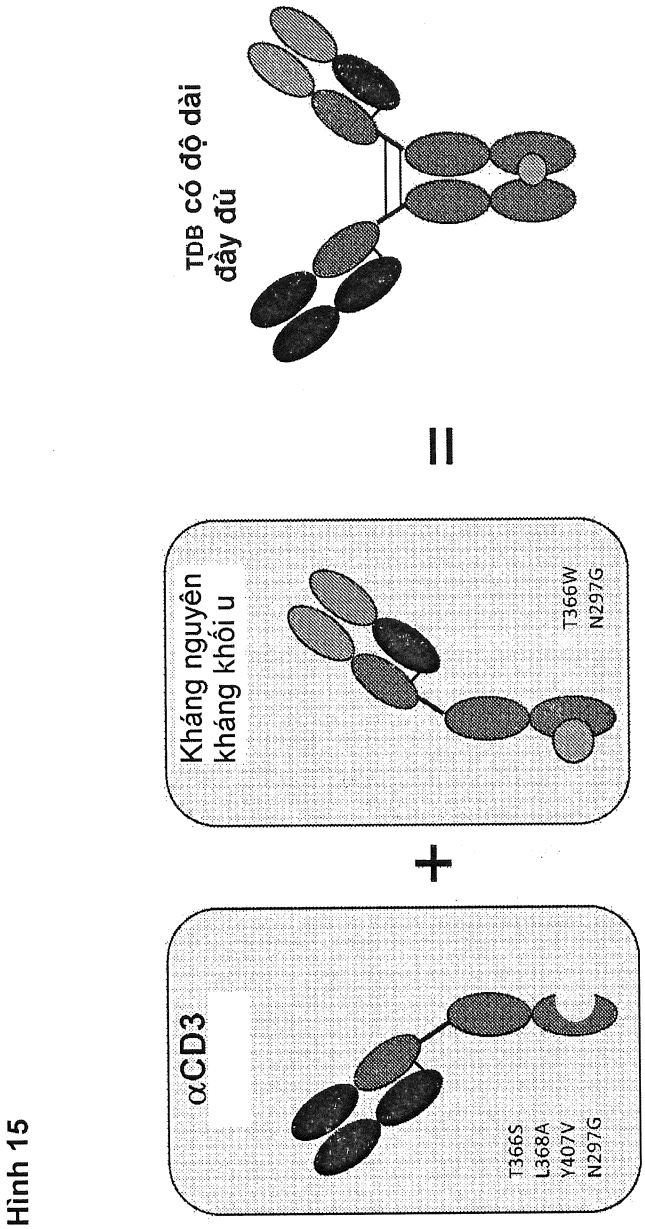
Hình 14I-14L





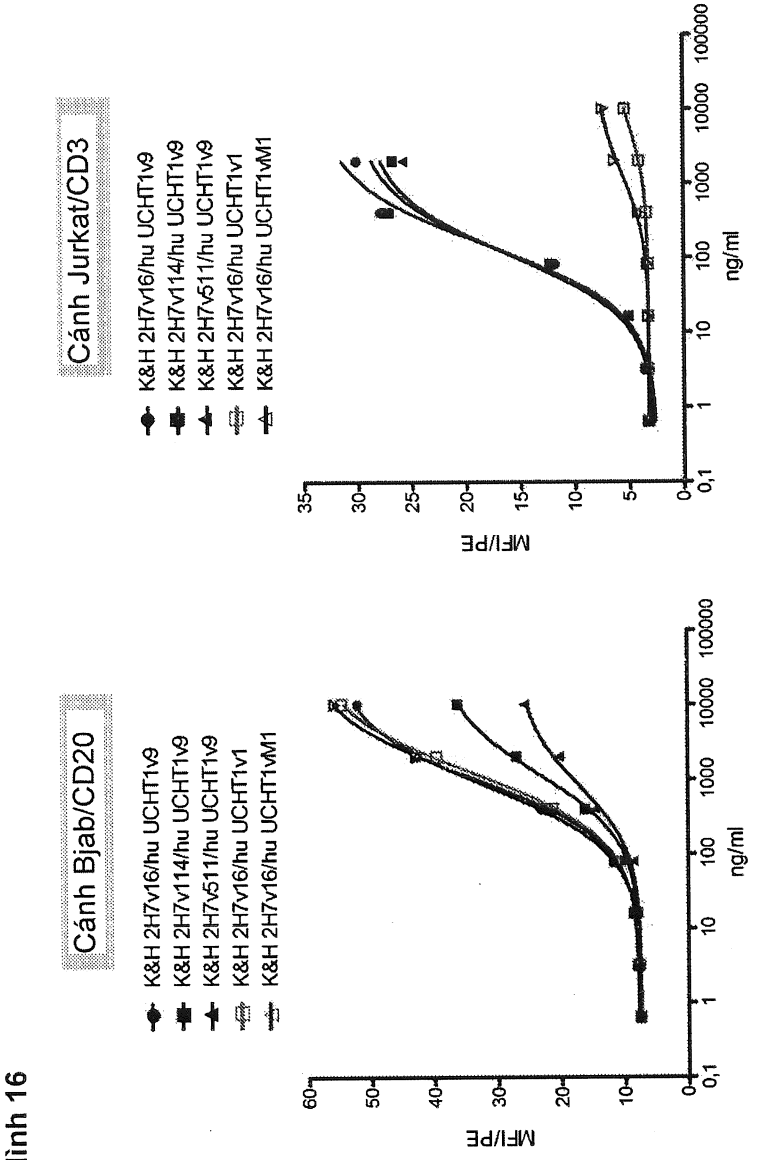
Hình 14M-14N

37/169


TDB có độ dài đầy đủ
=
Kháng nguyên kháng khối u
T366W
N297G
+
αCD3
T366S
L368A
Y407V
N297G

Hình 15

Hình 16


Cánh Bjab/CD20
K&H 2H7v16/hu UCHT1v9
K&H 2H7v114/hu UCHT1v9
K&H 2H7v511/hu UCHT1v9
K&H 2H7v16/hu UCHT1v1
K&H 2H7v16/hu UCHT1vM1
MFI/PE
ng/ml
Cánh Jurkat/CD3
K&H 2H7v16/hu UCHT1v9
K&H 2H7v114/hu UCHT1v9
K&H 2H7v511/hu UCHT1v9
K&H 2H7v16/hu UCHT1v1
K&H 2H7v16/hu UCHT1vM1
MFI/PE
ng/ml

Hình 17

Ái lực liên kết hóa trị một

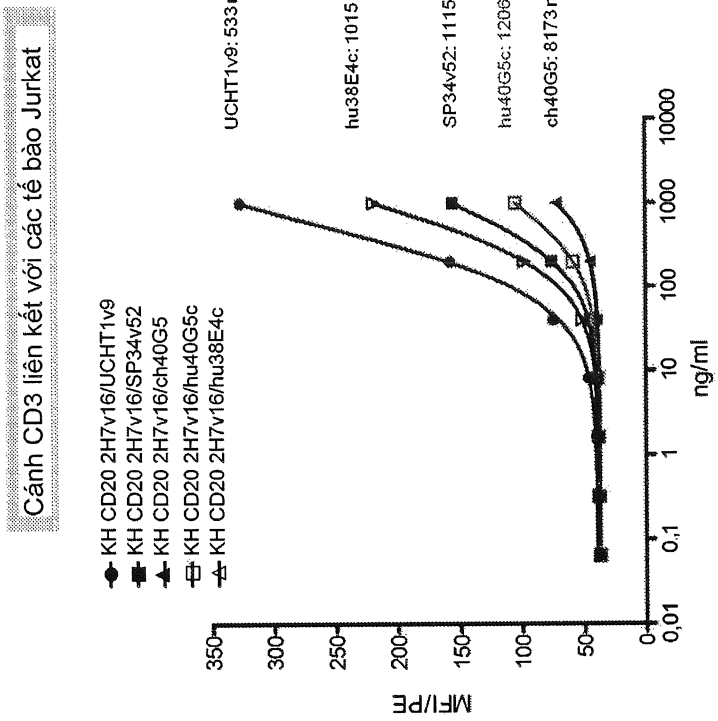
Kháng thể	kháng CD20/2H7			kháng CD3/UCHT1		
dòng thuần	v16	v114	v511	v9	vM1	v1
Kd (nM) *	54	44	53	4,2	318	không có

*Kd liên kết hóa trị một được đo bằng Scatchard

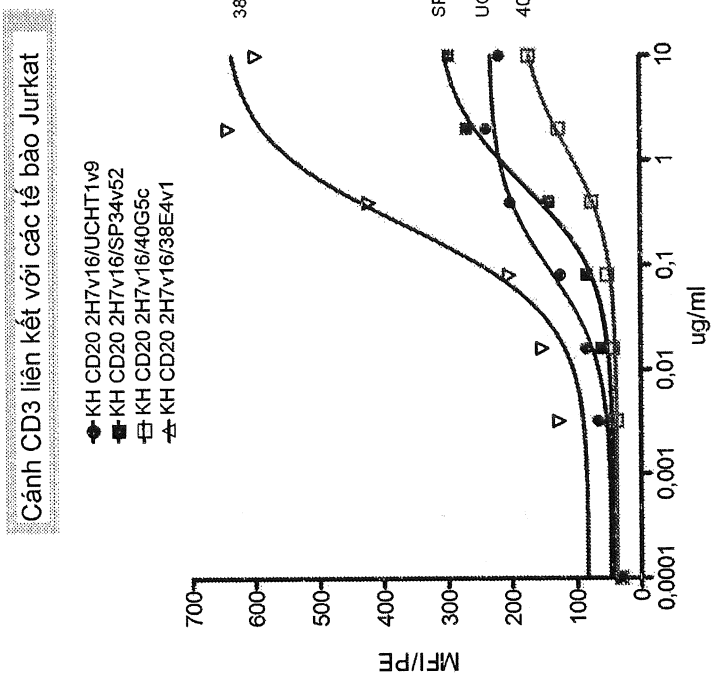
Ái lực liên kết hóa trị hai

Kháng thể	anti-CD20/2H7 w/UCHT1v9			anti-CD3/UCHT1 w/2H7v16		
dòng thuần	v16	v114	v511	v1	vM1	v9
Kd (nM) *	46	4,5	2,3	300	40	3

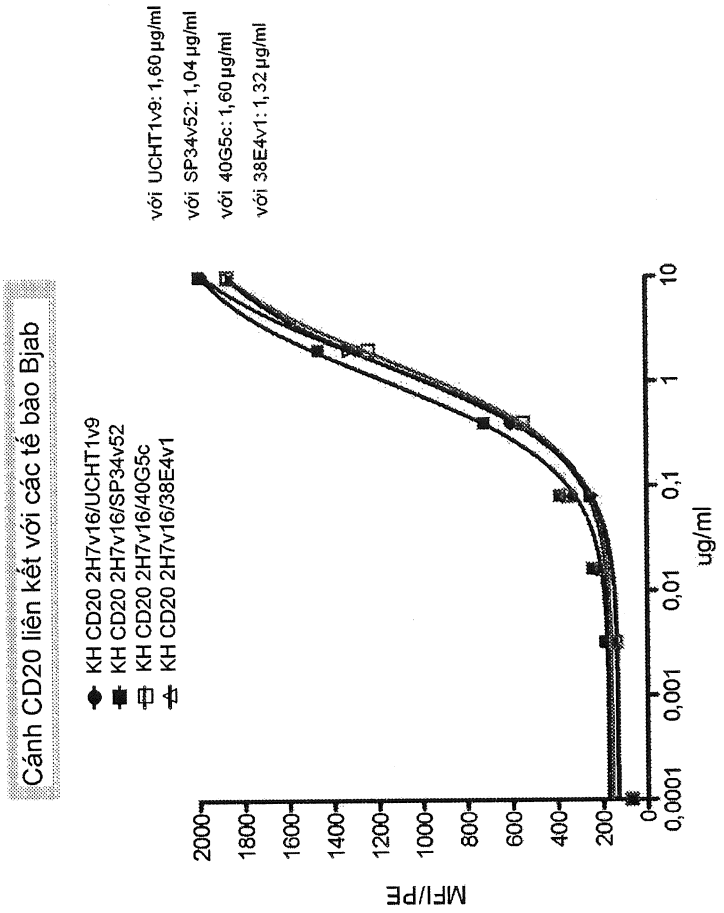
*Kd liên kết hóa trị một được đo bằng Scatchard


Cảnh CD3 liên kết với các tế bào Jurkat
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/ch40G5
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
UCHT1v9: 533 ng/ml
hu38E4c: 1015 ng/ml
SP34v52: 1115 ng/ml
hu40G5c: 1206 ng/ml
ch40G5: 8173 ng/ml
MFI/PE
350
300
250
200
150
100
50
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
ng/ml

Hình 18

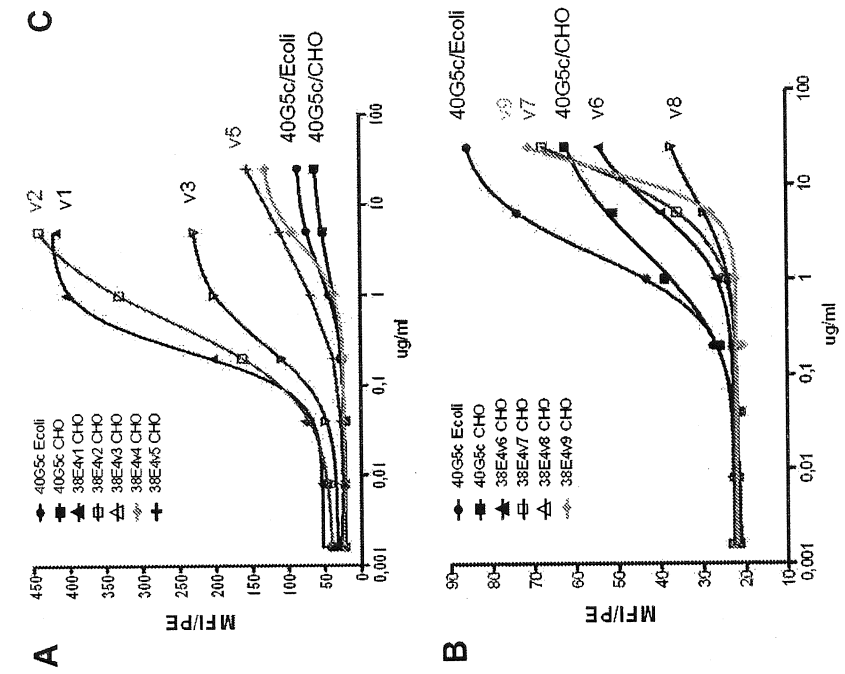

Cánh CD3 liên kết với các tế bào Jurkat
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/40G5c
KH CD20 2H7v16/38E4v1
38E4v1: 0,243 µg/m (1,6 nM)
SP34v52: 0,600 µg/ml (4,0 nM)
UCHT1v9: 0,09. µg/ml (0,6 nM)
40G5c: 1,25 µg/ml (8,3nM)
MFI/PE
ug/ml
0
100
200
300
400
500
600
700
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10

Hình 19


Cánh CD20 liên kết với các tế bào Bjab
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/40G5c
KH CD20 2H7v16/38E4v1
với UCHT1v9: 1,60 µg/ml
với SP34v52: 1,04 µg/ml
với 40G5c: 1,60 µg/ml
với 38E4v1: 1,32 µg/ml
MFI/PE
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
ug/ml

Hình 20

Hình 21A-21C

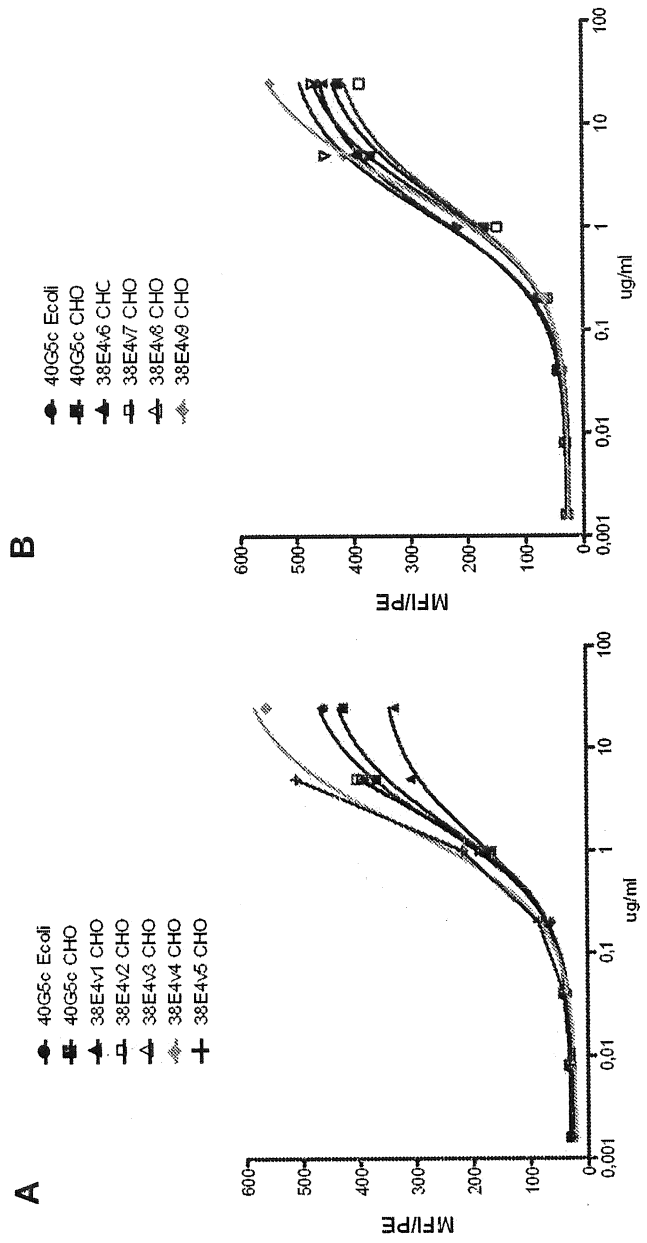


C

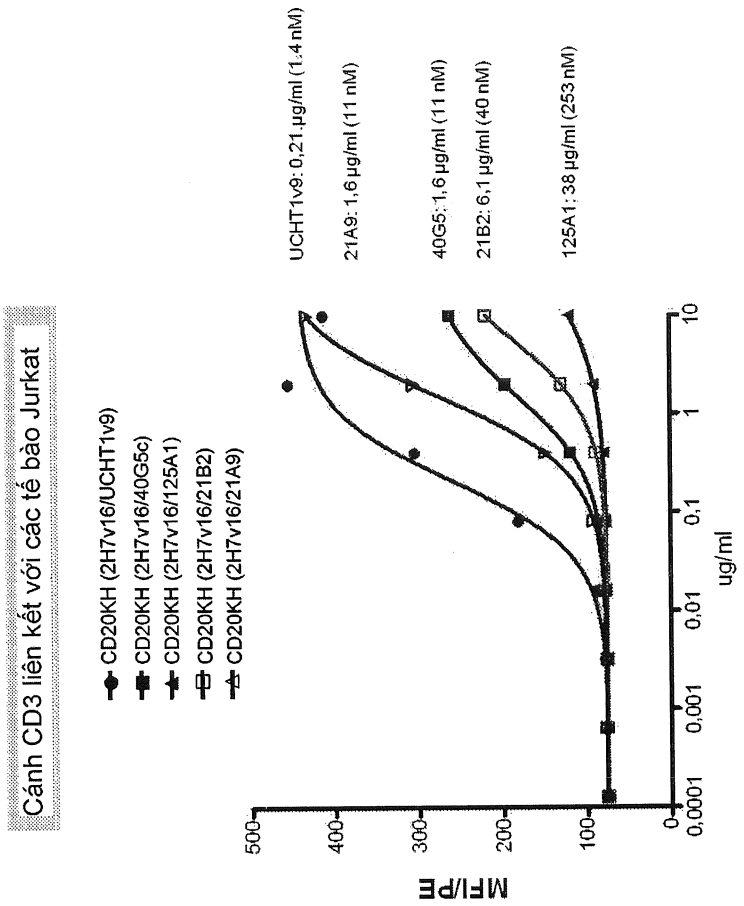
Cánh_CD3	Nguồn	EC50 / µg/ml
40G5c	E.coli	1,85 (~12nM)
40G5c	CHO	2,01 (~13nM)
38E4v1	CHO	0,24 (~1,6nM)
v2	CHO	0,52 (~3,4nM)
v3	CHO	0,29 (~1,9nM)
v4	CHO	3,51(~23nM)
v5	CHO	4,11 (~27nM)
v6	CHO	5,56 (~36nM)
v7	CHO	22,6 (~147nM)
v8	CHO	7,23 (~47nM)
v9	CHO	15,0 (~97nM)

+ Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Hình 22A-22B


A
40G5c Ecoli
40G5c CHO
38E4v1 CHO
38E4v2 CHO
38E4v3 CHO
38E4v4 CHO
38E4v5 CHO
MFI/PE
ug/ml
B
40G5c Ecoli
40G5c CHO
38E4v6 CHC
38E4v7 CHO
38E4v8 CHO
38E4v9 CHO
MFI/PE
ug/ml

Hình 23

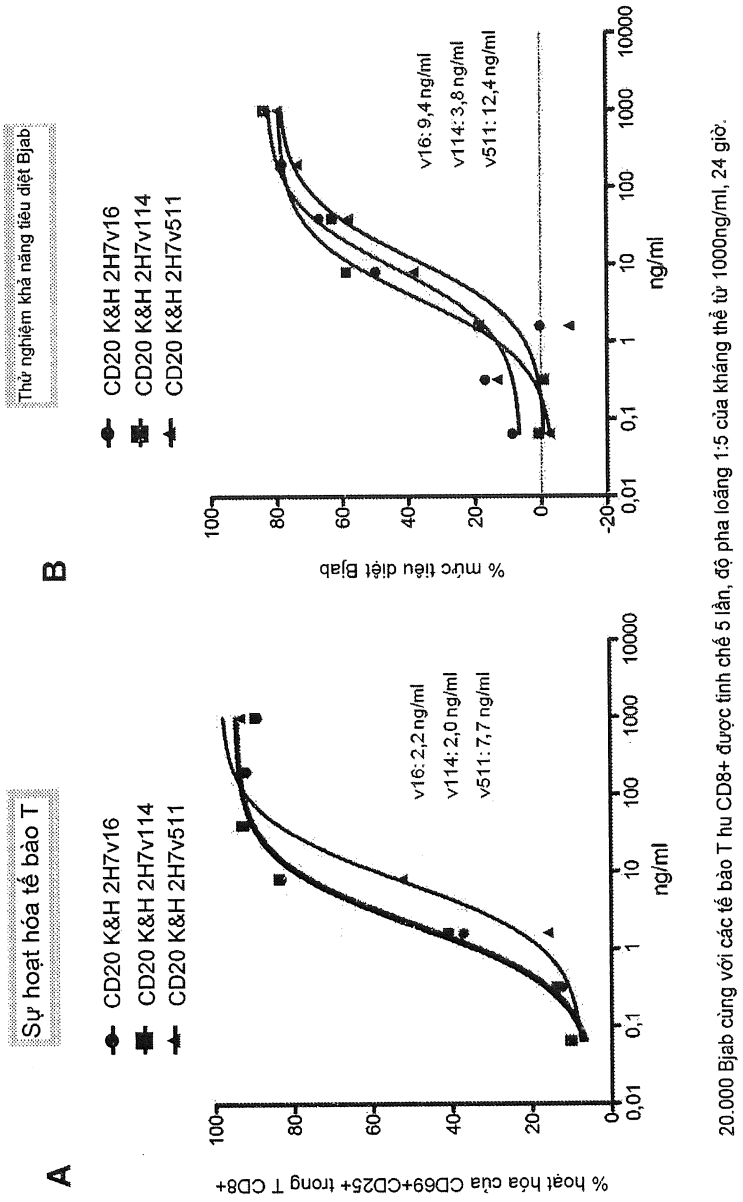

Cánh CD3 liên kết với các tế bào Jurkat
CD20KH (2H7v16/UCHT1v9)
CD20KH (2H7v16/40G5c)
CD20KH (2H7v16/125A1)
CD20KH (2H7v16/21B2)
CD20KH (2H7v16/21A9)
UCHT1v9: 0,21 µg/ml (1,4 nM)
21A9: 1,6 µg/ml (11 nM)
40G5: 1,6 µg/ml (11 nM)
21B2: 6,1 µg/ml (40 nM)
125A1: 38 µg/ml (253 nM)
MFI/PE
500
400
300
200
100
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
ug/ml

Tên mẫu	TDB				Fab		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	KD (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
40G5c (E. coli)	3,58E+05	0,0256	7,15E-08	71,5	4,01E+05	0,02533	63,2
40G5c (CHO)	5,97E+05	0,03069	5,15E-08	51,5			
sp34.v52	6,09E+05	0,00535	8,78E-09	8,8			
38E4v1	4,03E+06	0,00515	1,28E-09	1,3	6,06E+06	0,005074	0,8
38E4v2	2,11E+06	0,00513	2,43E-09	2,4	2,29E+06	0,003586	1,6
38E4v3	4,98E+06	0,01599	3,21E-09	3,2	4,11E+06	0,014	3,4
38E4v4	7,21E+05	0,0984	1,37E-07	136,5	3,25E+05	0,003361	10,3
38E4v5	3,22E+06	0,05154	1,60E-08	16,0	2,05E+06	0,02246	11,0
38E4v6	2,34E+04	0,8784	3,76E-05	37600,0	51140	0,001749	34,2
38E4v7	1,14E+06	0,2897	2,54E-07	254,2	2,83E+05	0,02464	87,0
38E4v8	1,13E+04	0,04426	3,93E-06	3933,0	1,12E+06	0,2018	179,5
38E4v9	1,59E+04	1,018	6,42E-05	64210,0	72610	0,0166	228,6

Hình 24

47/169

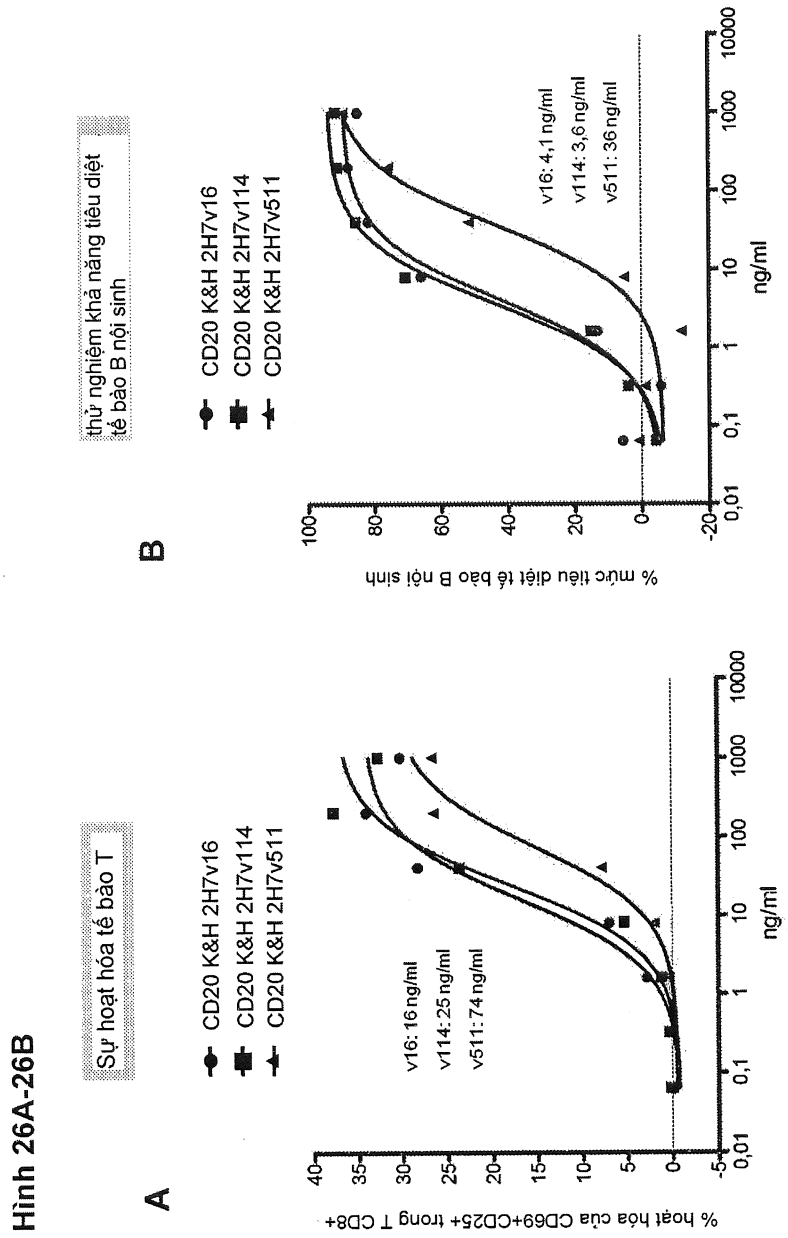
Hình 25A-25B



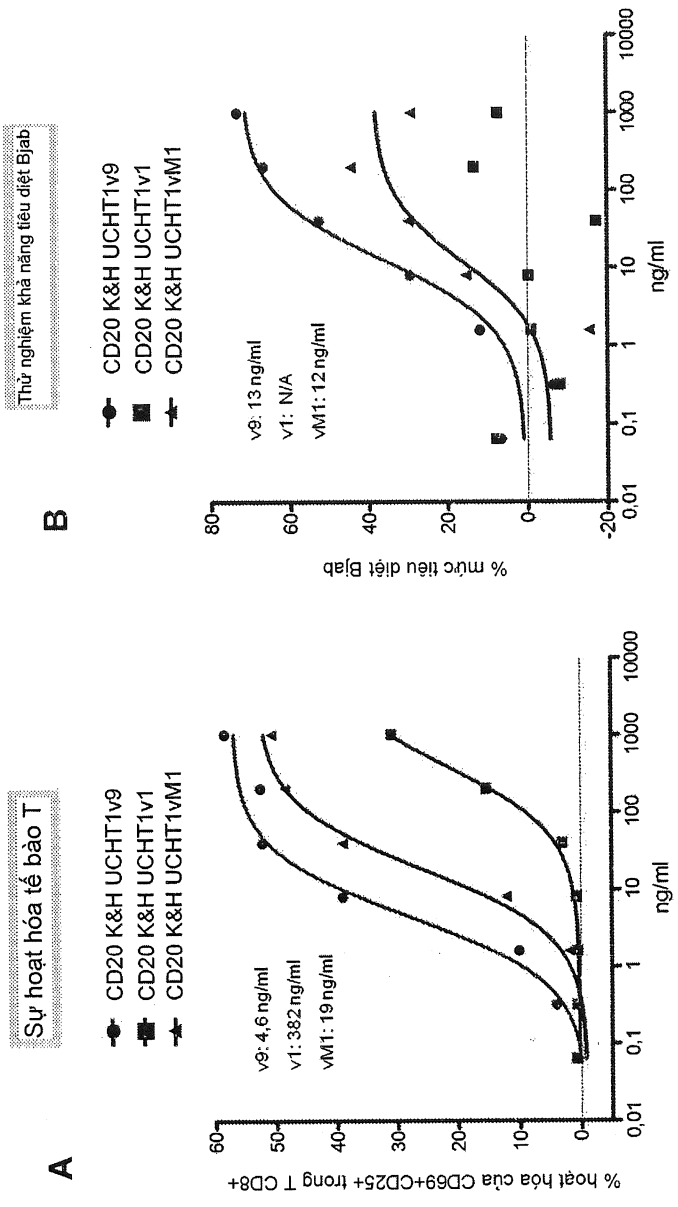
20.000 Bjab cùng với các tế bào T hu CD8+ được tinh chế 5 lần, độ pha loãng 1:5 của kháng thể từ 1000ng/ml, 24 giờ.

48/169

Hình 26A-26B


A
Sự hoạt hóa tế bào T
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
v16: 16 ng/ml
v114: 25 ng/ml
v511: 74 ng/ml
% hoạt hóa của CD69+CD25+ trong T CD8+
ng/ml
B
thử nghiệm khả năng tiêu diệt tế bào B nội sinh
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
v16: 4,1 ng/ml
v114: 3,6 ng/ml
v511: 36 ng/ml
% mức tiêu diệt tế bào B nội sinh
ng/ml

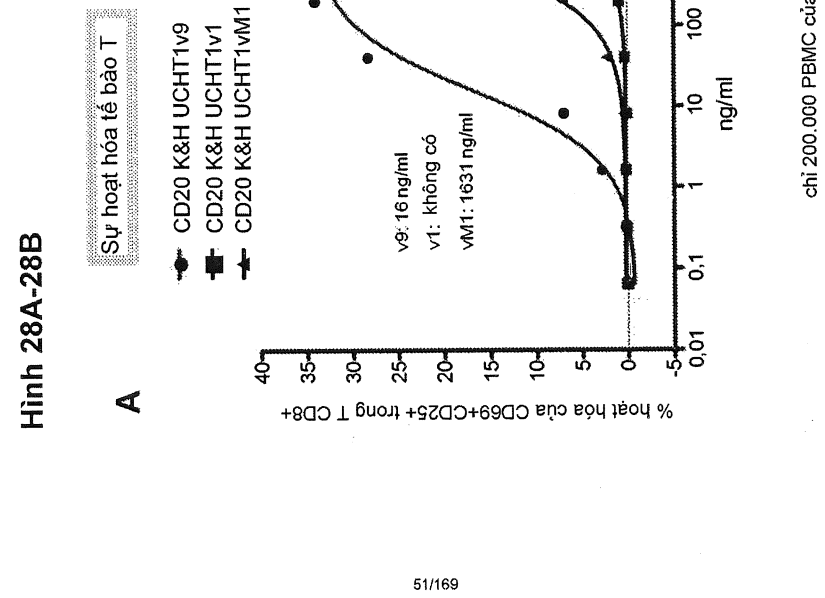
Hình 27A-27B



20.000 Bjab cùng với 10x PBMC của người, độ pha loãng 1:5 của kháng thể từ 1000ng/ml, 24 giờ.

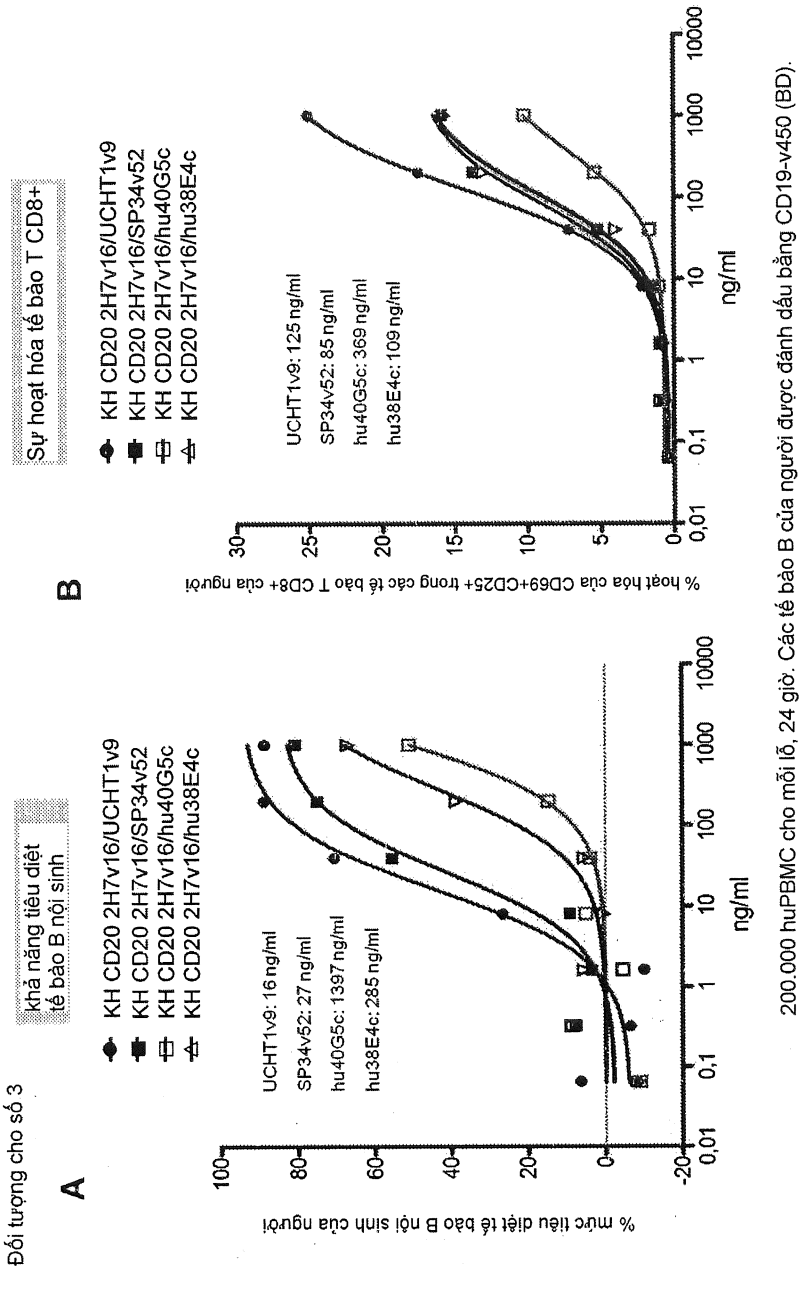
50/169

Hình 28A-28B



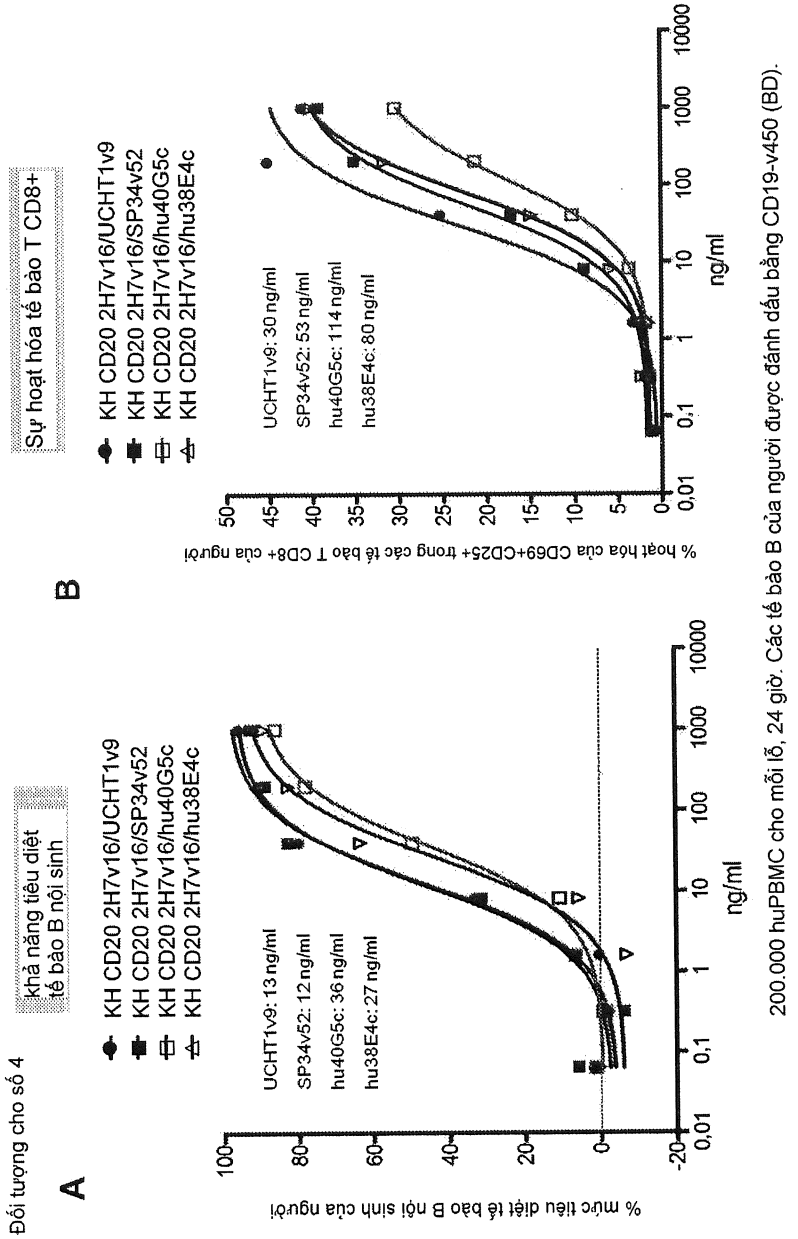
chỉ 200.000 PBMC của người, độ pha loãng 1:5 của kháng thể từ 1000ng/ml, 24 giờ

Hình 29A-29B



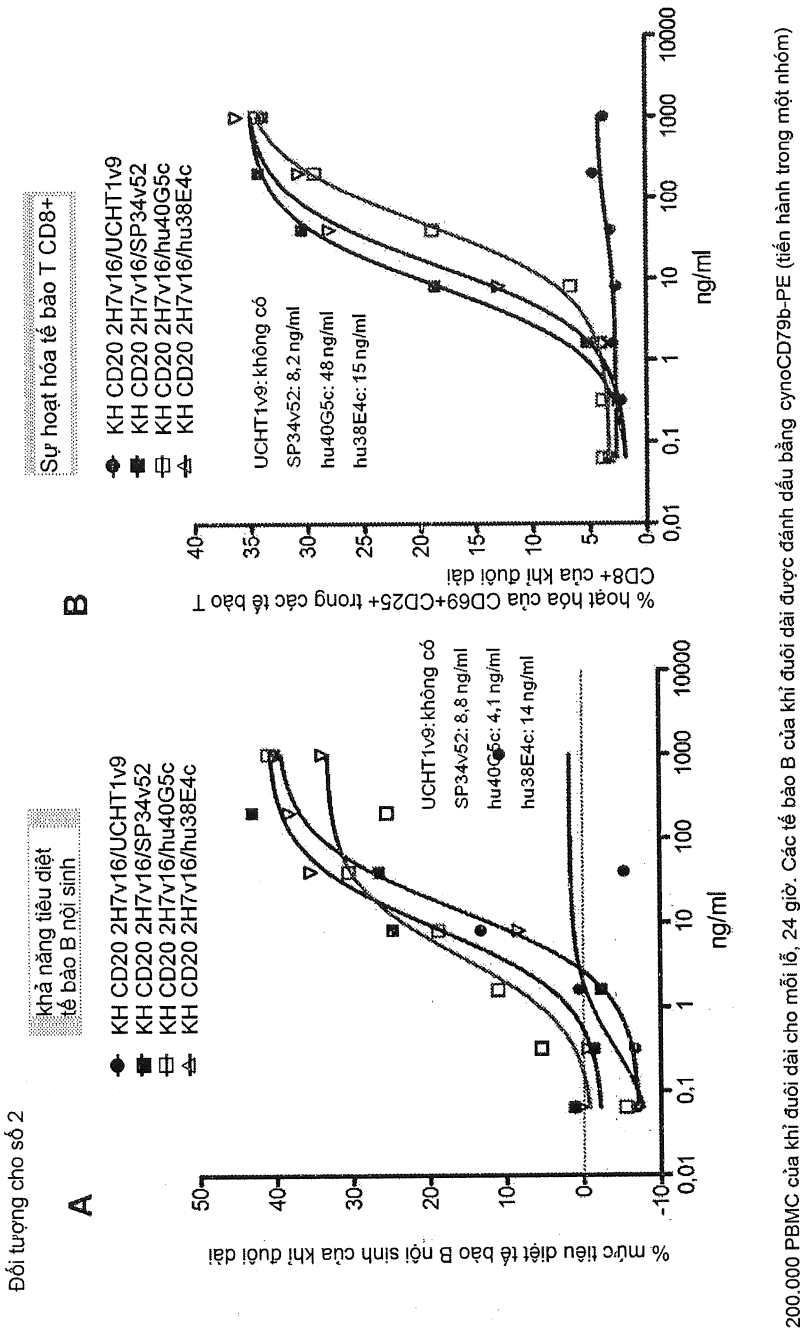
200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của người được đánh dấu bằng CD19-v450 (BD).

Hình 30A-30B



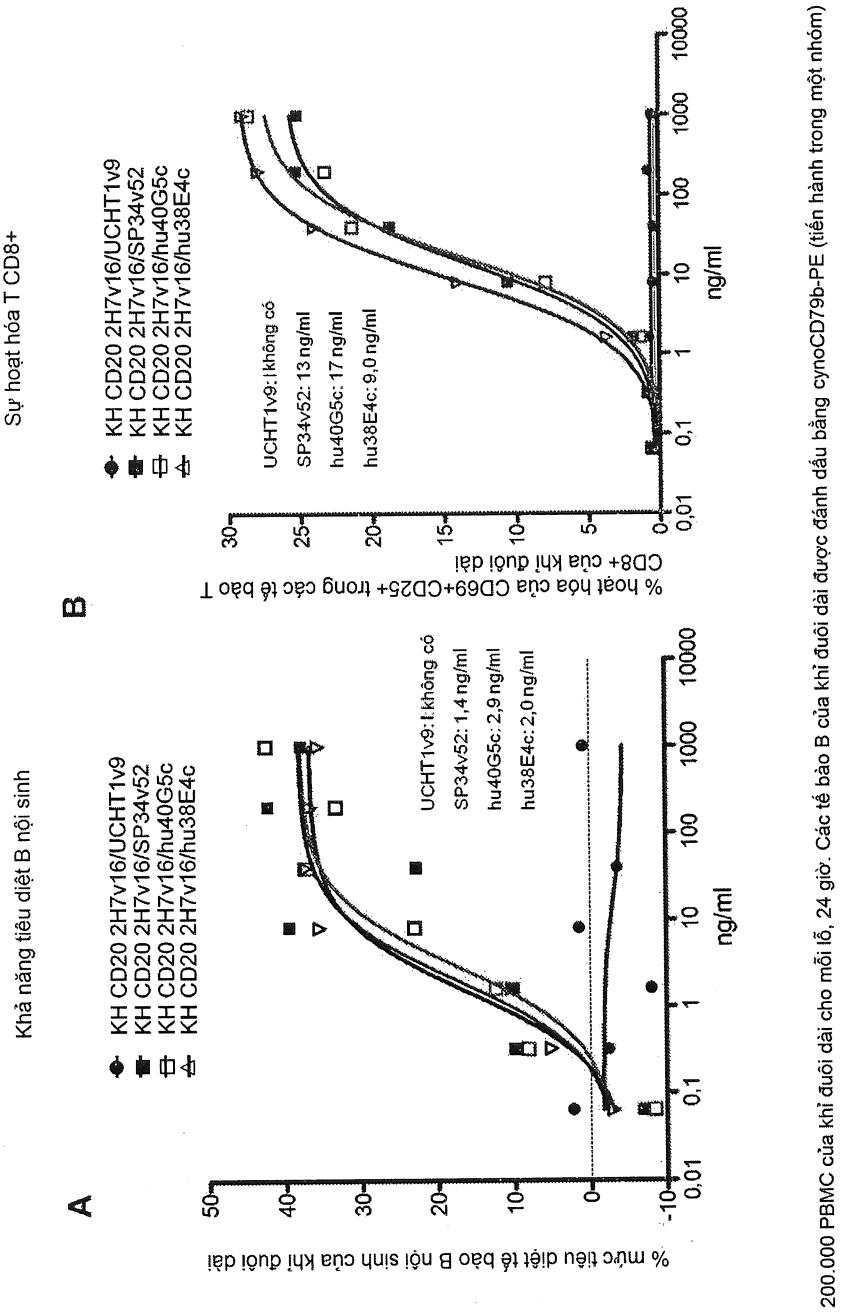
200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của người được đánh dấu bằng CD19-v450 (BD).

Hình 31A-31B



200.000 PBMC của khỉ đuôi dài cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của khỉ đuôi dài được đánh dấu bằng cynoCD79b-PE (tiến hành trong một nhóm)

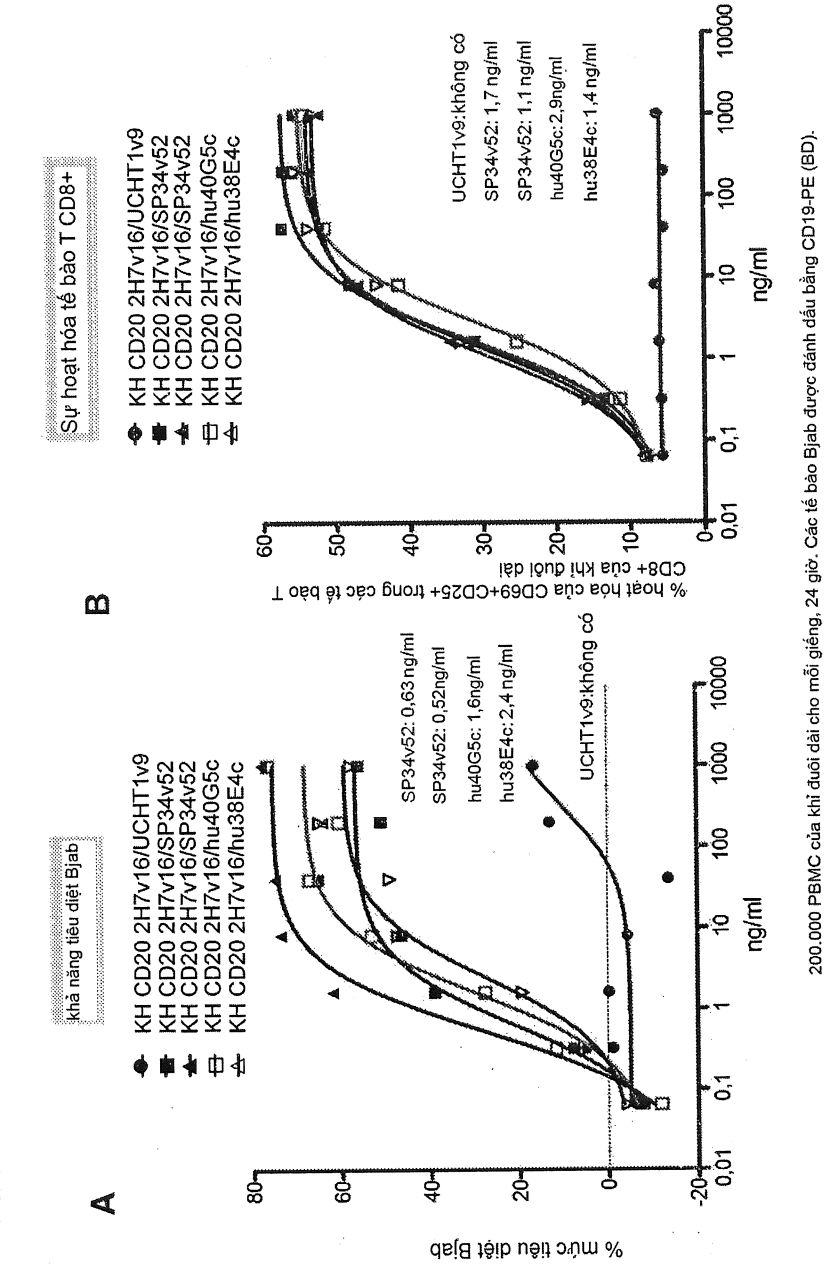
Hình 32A-32B



200.000 PBMC của khỉ đuôi dài cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của khỉ đuôi dài được đánh dấu bằng cynoCD79b-PE (tiến hành trong một nhóm)

55/169

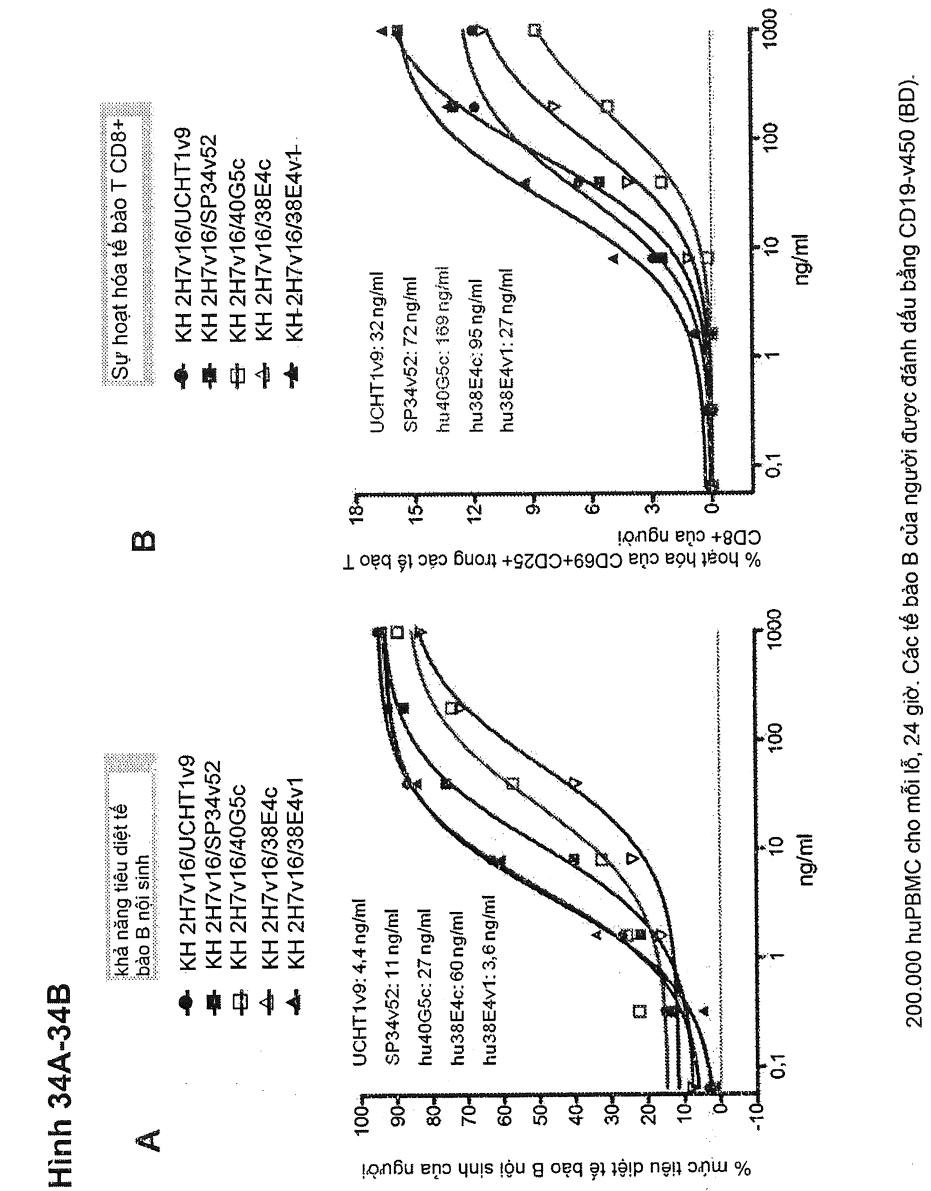
Hình 33A-33B



200.000 PBMC của khỉ đuôi dài cho mỗi giếng, 24 giờ. Các tế bào Bjab được đánh dấu bằng CD19-PE (BD).

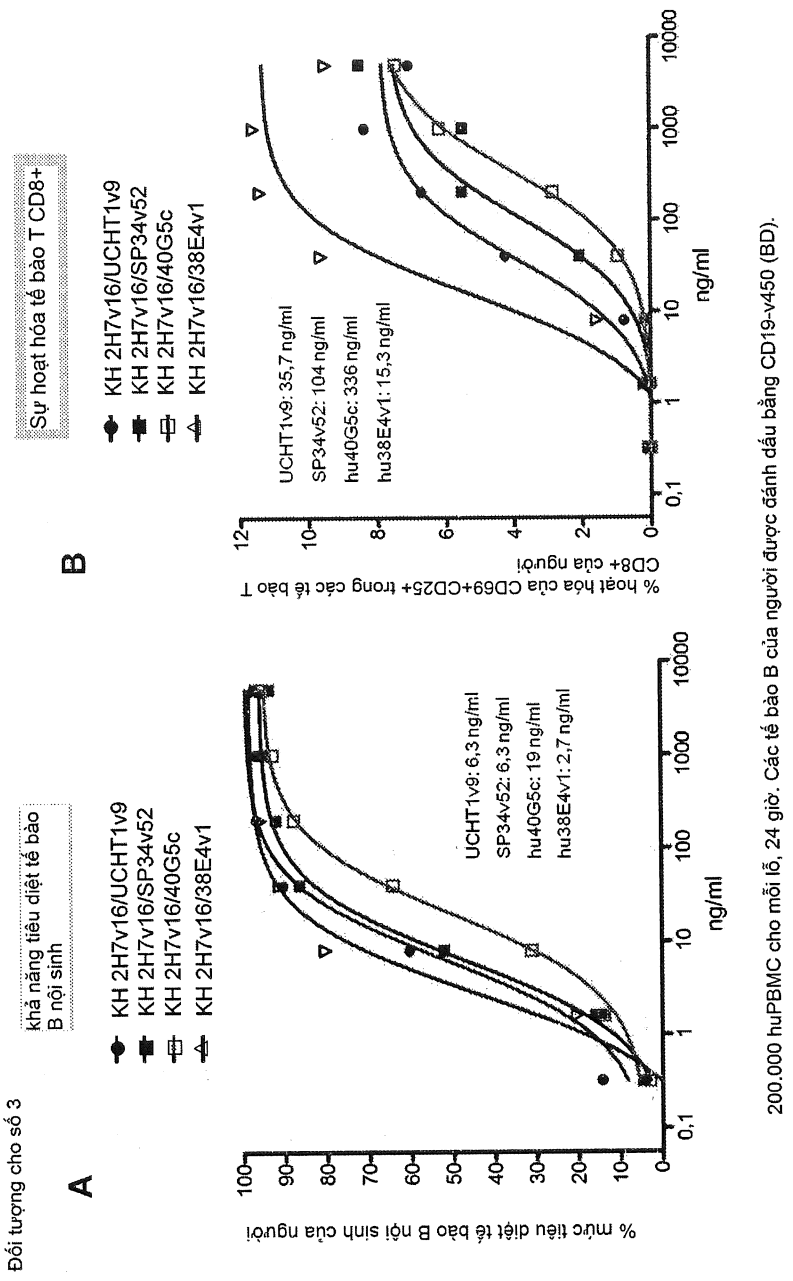
56/169

Hình 34A-34B



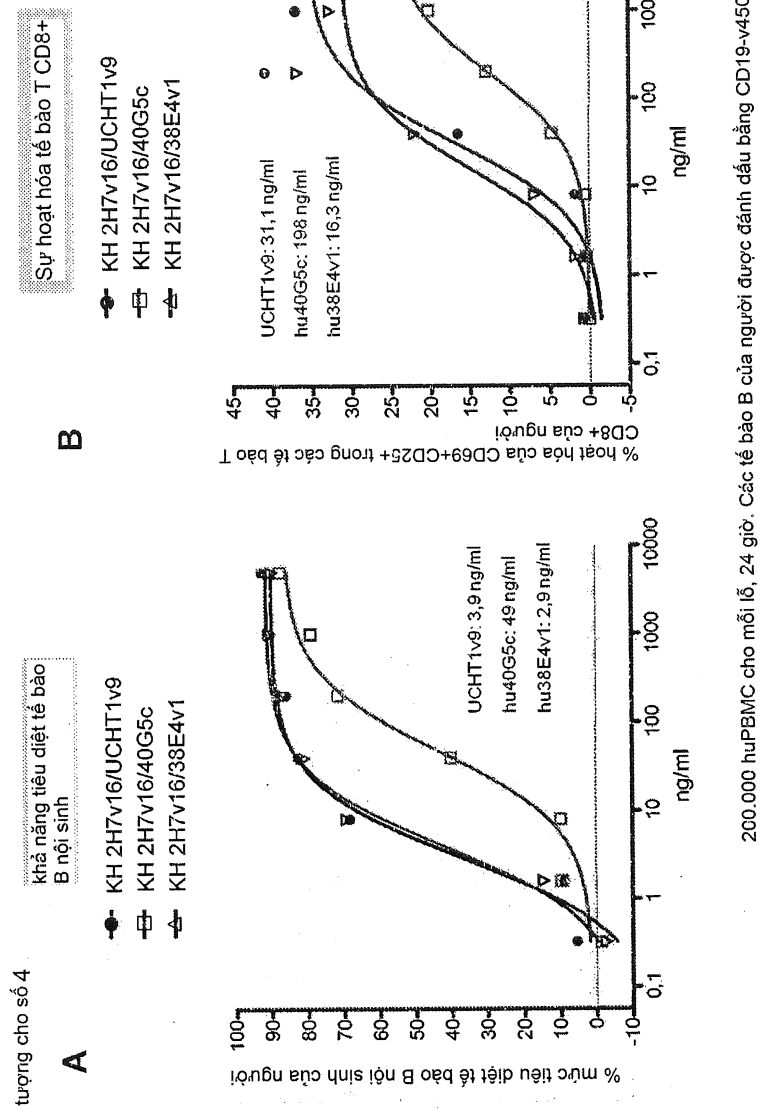
200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của người được đánh dấu bằng CD19-v450 (BD).

Hình 35A-35B



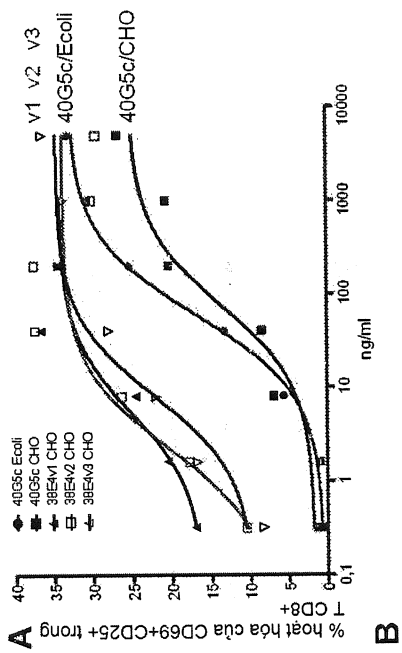
200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của người được đánh dấu bằng CD19-v450 (BD).

Hình 36A-36B



200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ. Các tế bào B của người được đánh dấu bằng CD19-v450 (BD).

Hình 37A-37C



C

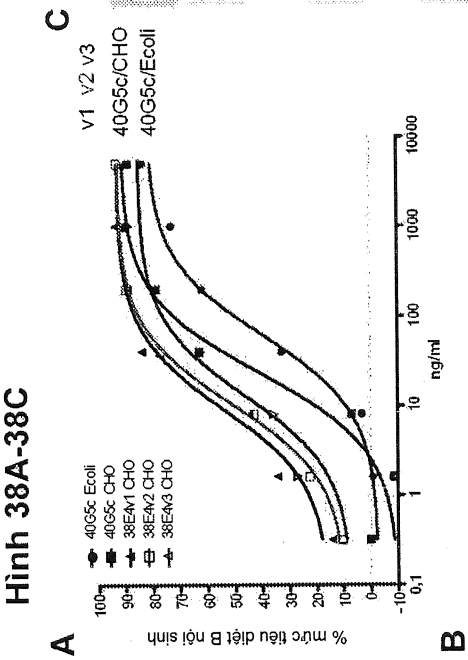
Đối tượng cho số 1 - 24 giờ

Cánh CD3	Nguồn	Sự hoạt hóa T CD8+ EC50 / ng/ml
40G5c	E.coli	59,4
40G5c	CHO	74,2
38E4v1	CHO	5,46
v2	CHO	2,27
v3	CHO	8,10
v4	CHO	530
v5	CHO	59,2
v6	CHO	Không có
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 38A-38C



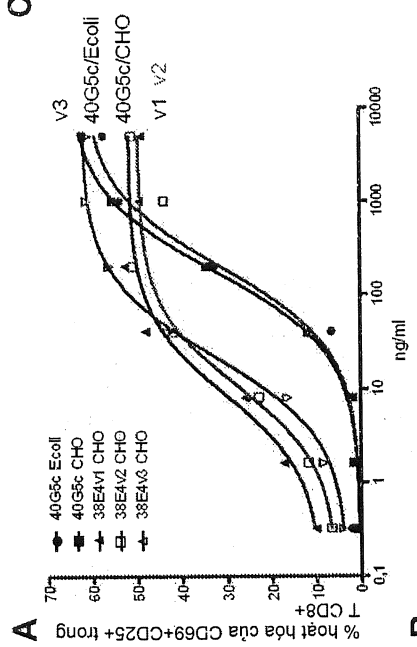
C

Đối tượng cho số 1 - 24 giờ			
Cánh CD3	Nguồn	Khả năng tiêu diệt B nội sinh EC50 / ng/ml	
40G5c	E.coli	61,4	
40G5c	CHO	23,4	
38E4v1	CHO	9,20	
v2	CHO	10,5	
v3	CHO	12,9	
v4	CHO	391	
v5	CHO	35,3	
v6	CHO	Không có	
v7	CHO	Không có	
v8	CHO	Không có	
v9	CHO	Không có	

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 39A-39C



C

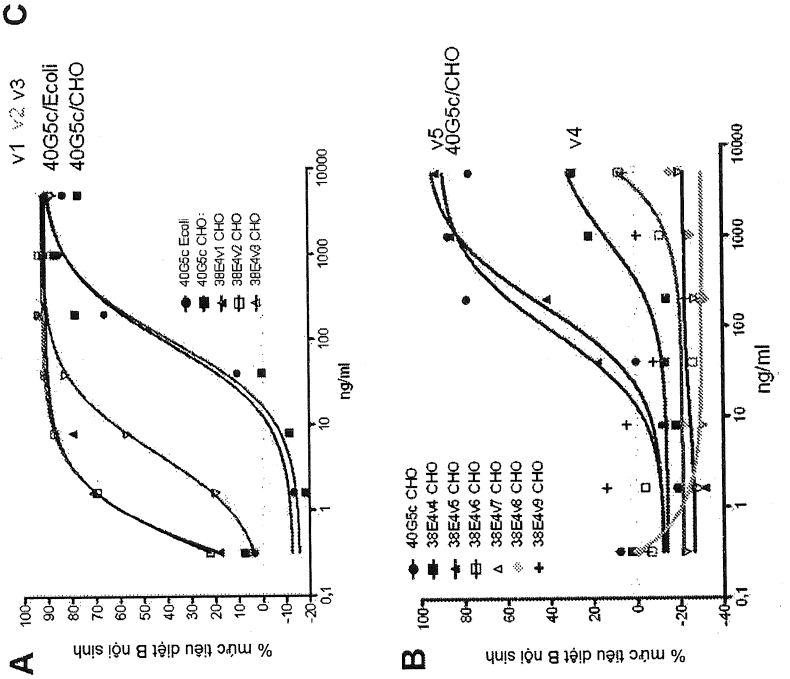
Đối tượng cho số 1 — 48 giờ

Cánh CD3	Nguồn	Sự hoạt hóa T CD8+ EC50 / ng/ml
40G5c	E.coli	196
40G5c	CHO	178
38E4v1	CHO	8,73
v2	CHO	10,5
v3	CHO	22,1
v4	CHO	829
v5	CHO	328
v6	CHO	Không có
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 40A-40C



C

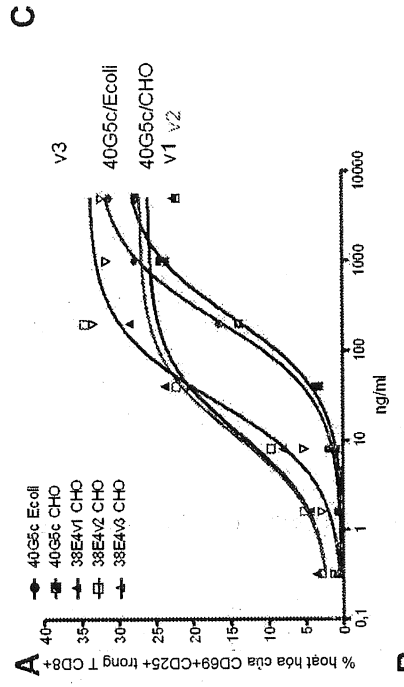
Đối tượng cho số 1 — 48 giờ

Cánh CD3	Nguồn	Khả năng tiêu diệt B nội sinh EC50/ ng/ml
40G5c	E.coli	99,5
40G5c	CHO	92,0
38E4v1	CHO	0,197
v2	CHO	0,282
v3	CHO	4,84
v4	CHO	934
v5	CHO	173
v6	CHO	Không có
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 41A-41C



C

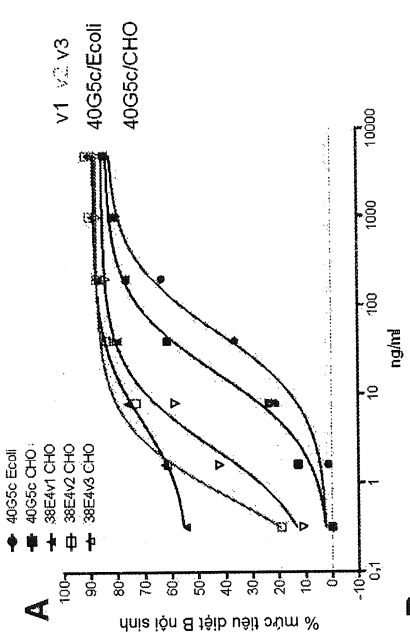
Đối tượng cho số 2 - 24 giờ		
Cánh CD3	Nguồn	Sự hoạt hóa T CD8+ EC50* ng/ml
40G5c	E.coli	215
40G5c	CHO	233
38E4v1	CHO	12,0
v2	CHO	11,4
v3	CHO	27,6
v4	CHO	9,51
v5	CHO	1,42
v6	CHO	Không có
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

64/169

Hình 42A-42C



C

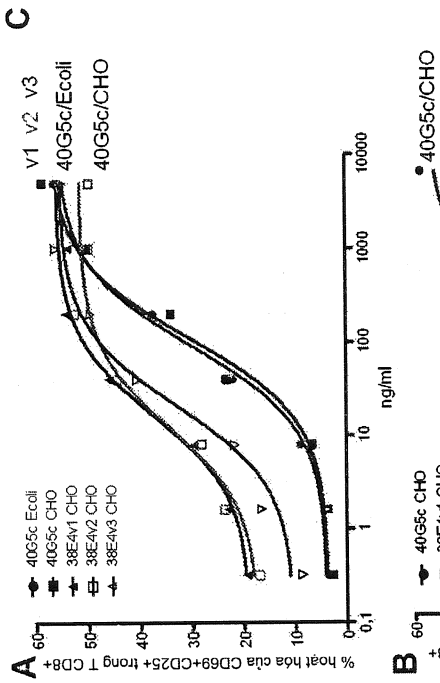
Đối tượng cho số 2 - 24 giờ

Cánh CD3	Nguồn	khả năng tiêu diệt B nội sinh EC50 / ng/ml
40G5c	E.coli	50,3
40G5c	CHO	17,1
38E4v1	CHO	5,21
v2	CHO	0,624
v3	CHO	2,55
v4	CHO	343
v5	CHO	29,4
v6	CHO	Không có
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 43A-43C



C

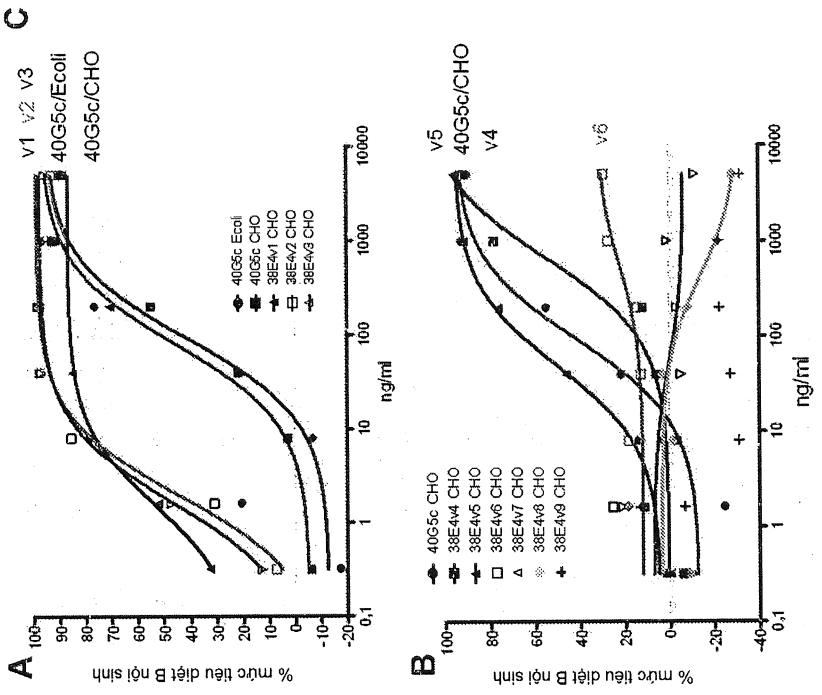
Đối tượng cho số 2 - 48 giờ

Cánh CD3	Nguồn	Sự hoạt hóa T CD8+ EC50 / ng/ml
40G5c	E.coli	90,4
40G5c	CHO	111
38E4v1	CHO	16,7
v2	CHO	12,6
v3	CHO	21,0
v4	CHO	631
v5	CHO	102
v6	CHO	8820
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 44A-44C



C

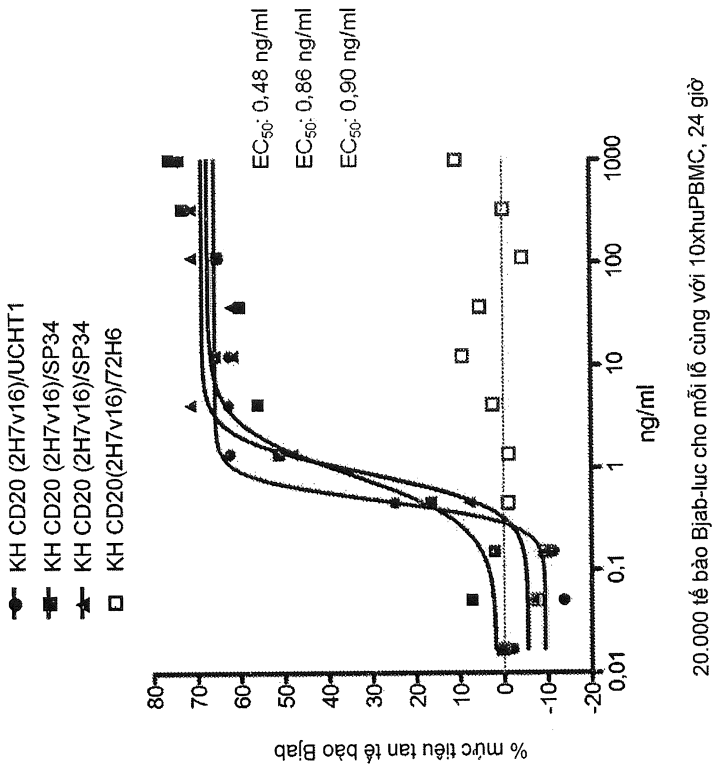
Đối tượng cho số 2 - 48 giờ

Cánh CD3	Nguồn	khả năng tiêu diệt B nội sinh EC50 / ng/ml
40G5c	E.coli	81,7
40G5c	CHO	92,8
38E4v1	CHO	1,59
v2	CHO	1,97
v3	CHO	1,70
v4	CHO	671
v5	CHO	49,2
v6	CHO	550
v7	CHO	Không có
v8	CHO	Không có
v9	CHO	Không có

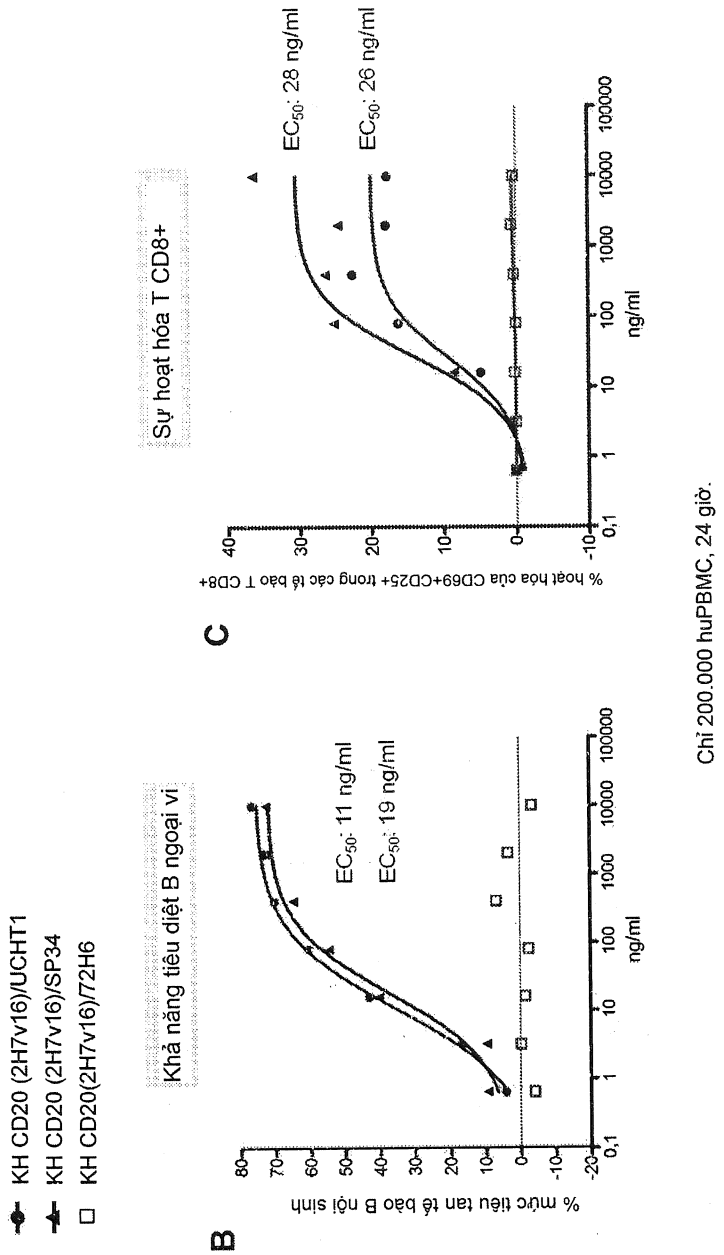
* Biến thể N297G cho tất cả vật liệu CHO

Chỉ 200.000 huPBMC.

Hình 45A

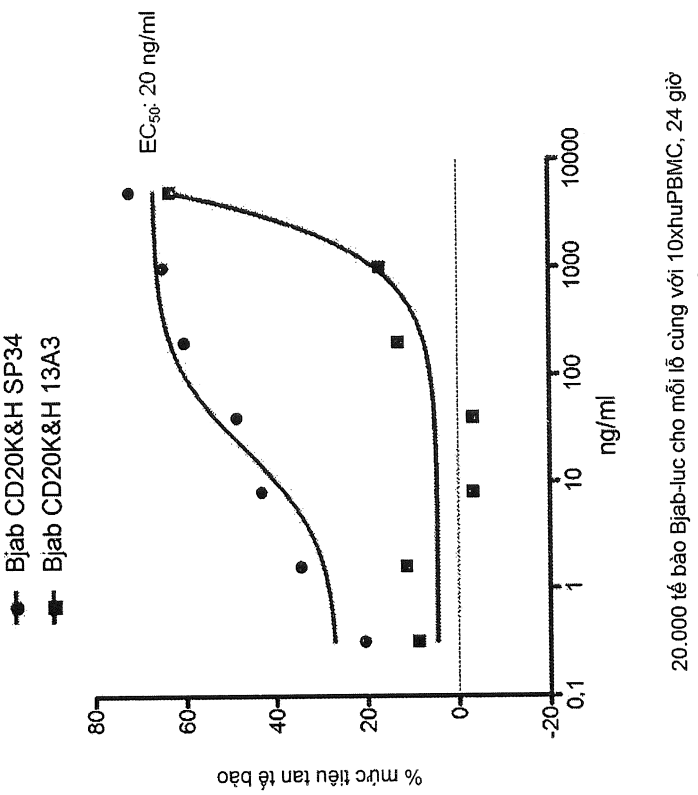

KH CD20 (2H7v16)/UCHT1
KH CD20 (2H7v16)/SP34
KH CD20 (2H7v16)/SP34
KH CD20(2H7v16)/72H6
EC50: 0,48 ng/ml
EC50: 0,86 ng/ml
EC50: 0,90 ng/ml
% mức tiêu tan tế bào Bjab
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0,01
0,1
1
10
100
1000
ng/ml
20.000 tế bào Bjab-luc cho mỗi lỗ cùng với 10xhuPBMC, 24 giờ

Hình 45B-45C



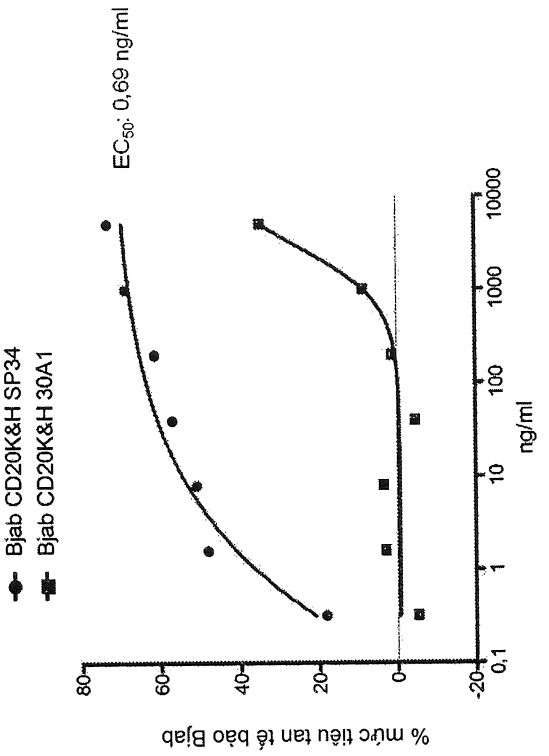
Chỉ 200.000 huPBMC, 24 giờ.

Hình 46A



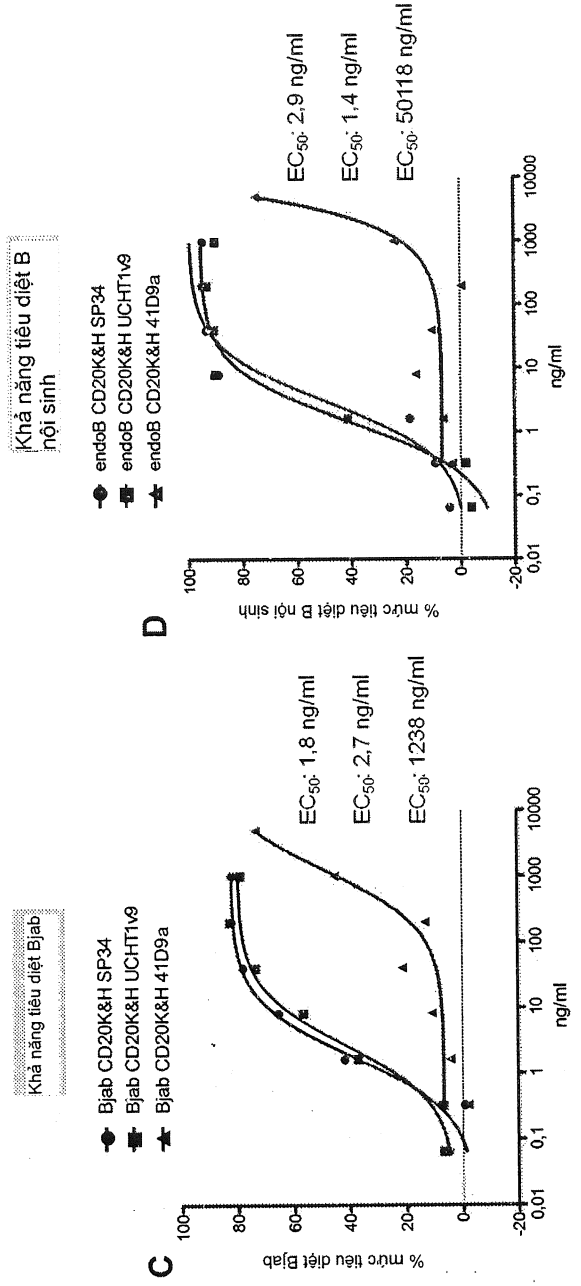
20.000 tế bào Bjab-luc cho mỗi lỗ cùng với 10xhuPBMC, 24 giờ
Tối đa 5000ng/ml kháng thể.

Hình 46B



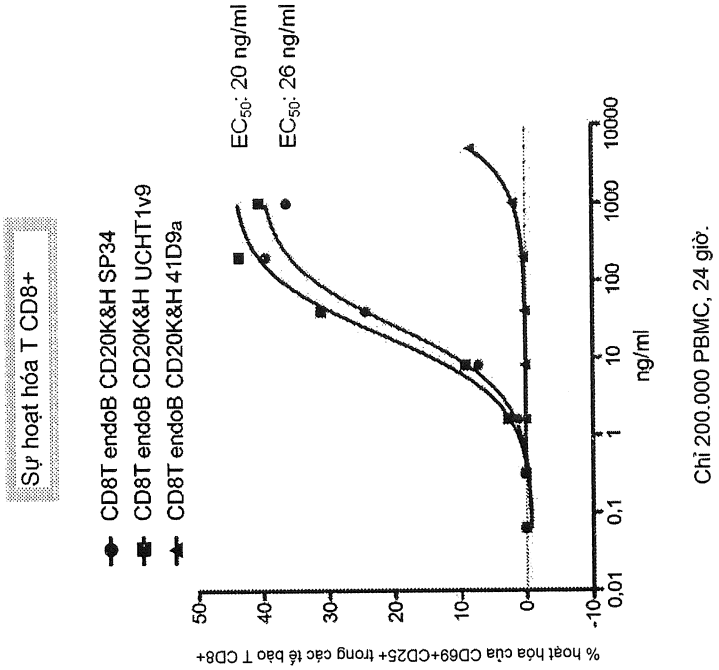
20.000 tế bào Bjab-luc cho mỗi lỗ cùng với 10xhuPBMC, 24 giờ
Tối đa 5000ng/ml kháng thể.

Hình 46C-46D



20.000 tế bào Bjab-luc cho mỗi lỗ cùng với 10xhuPBMC, hoặc chỉ PBMC, 24 giờ.

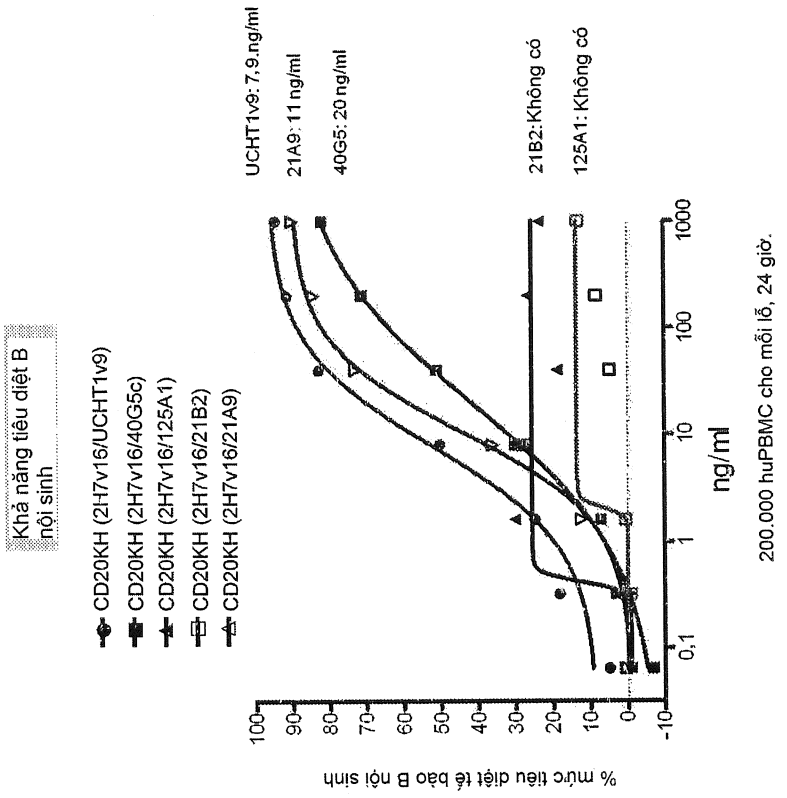
72/169


Sự hoạt hóa T CD8+
CD8T endoB CD20K&H SP34
CD8T endoB CD20K&H UCHT1v9
CD8T endoB CD20K&H 41D9a
EC50: 20 ng/ml
EC50: 26 ng/ml
% hoạt hóa của CD69+CD25+ trong các tế bào T CD8+
50
40
30
20
10
0
-10
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
ng/ml
Chỉ 200.000 PBMC, 24 giờ.

Hình 46E

Hình 47A

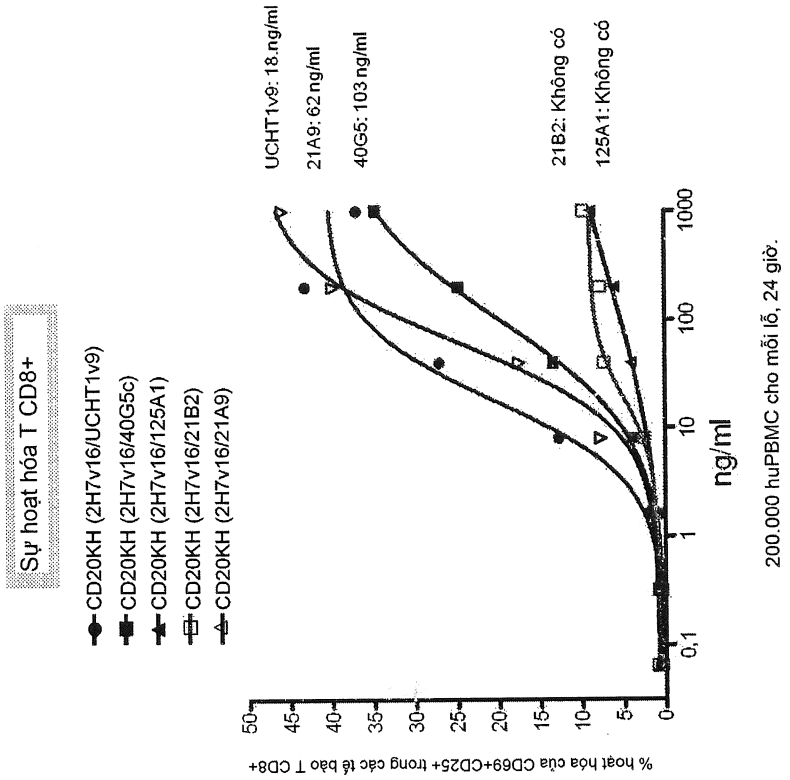
Đối tượng cho số 1



74/169

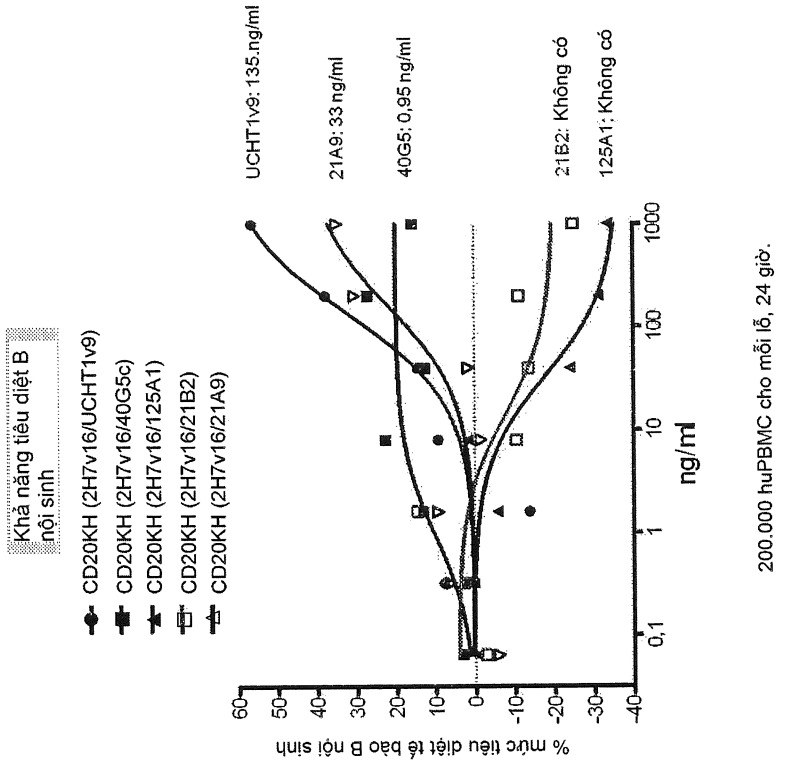
Hình 47B

Đối tượng cho số 1

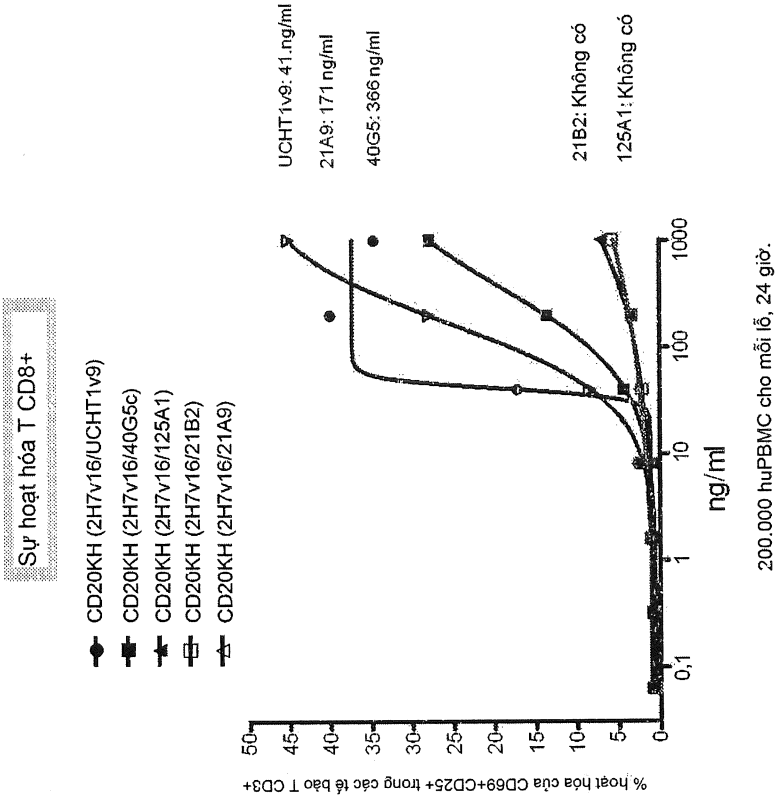


Hình 48A

Đối tượng cho số 2



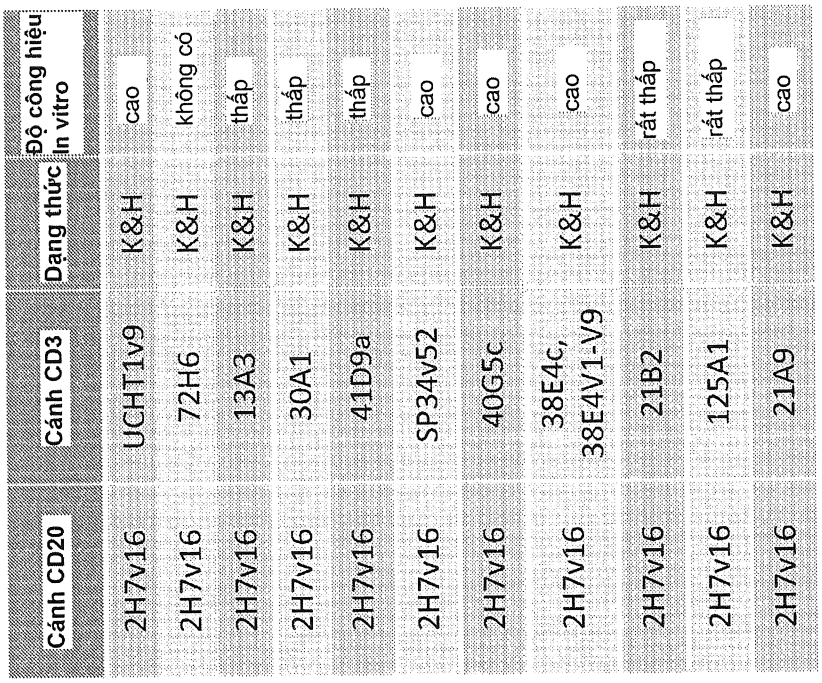
200.000 huPBMC cho mỗi lỗ, 24 giờ.



Hình 48B

Đối tượng cho số 2

77/169

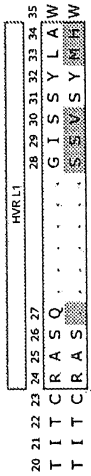


Cánh CD20	Cánh CD3	Dạng thức	Độ công hiệu In vitro
2H7v16	UCHT1v9	K&H	cao
2H7v16	72H6	K&H	không có
2H7v16	13A3	K&H	thấp
2H7v16	30A1	K&H	thấp
2H7v16	41D9a	K&H	thấp
2H7v16	SP34v52	K&H	cao
2H7v16	40G5c	K&H	cao
2H7v16	38E4c, 38E4V1-V9	K&H	cao
2H7v16	21B2	K&H	rất thấp
2H7v16	125A1	K&H	rất thấp
2H7v16	21A9	K&H	cao

Hình 49

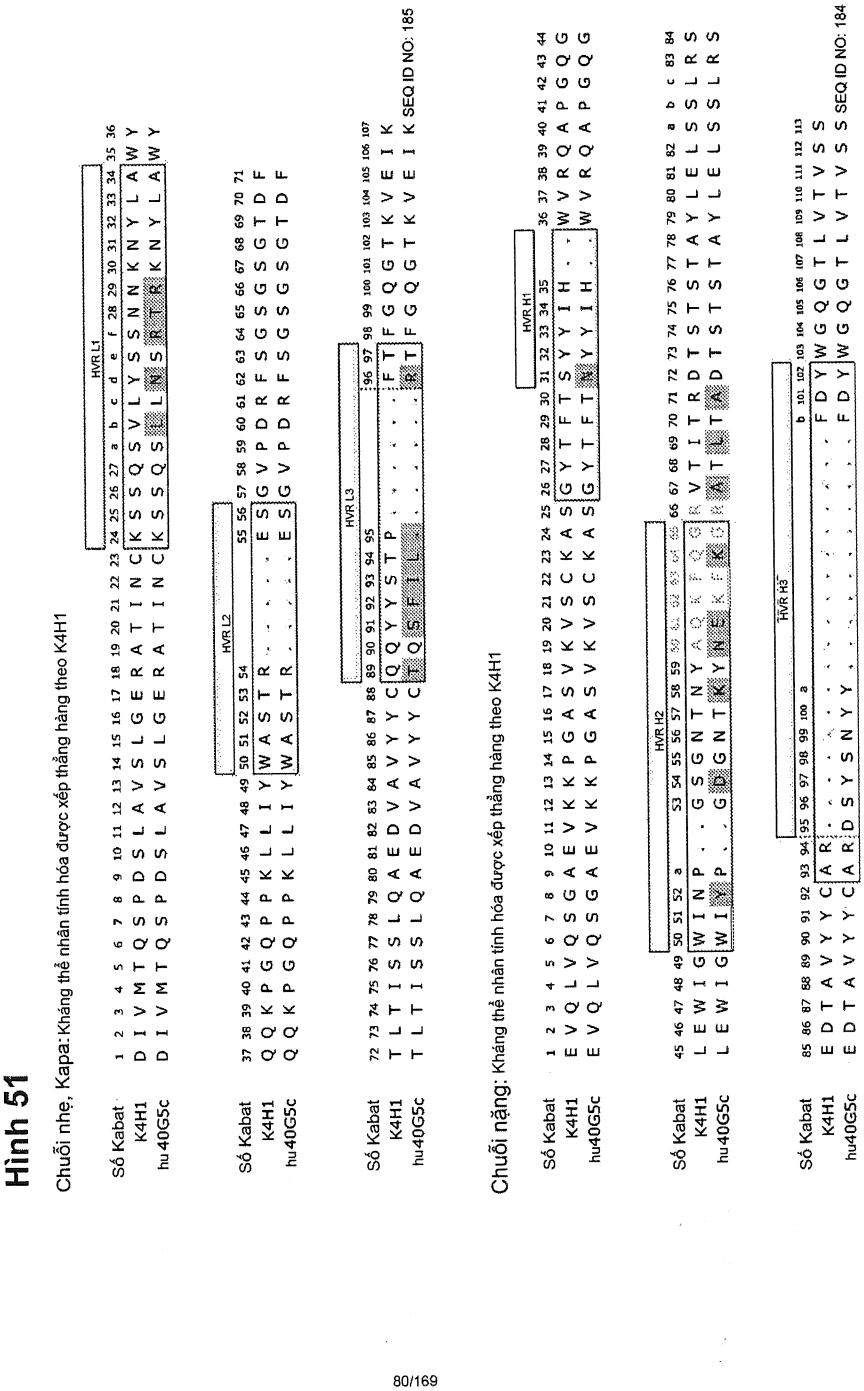
Hình 50

Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K1H3



Chuỗi nặng: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K1H3

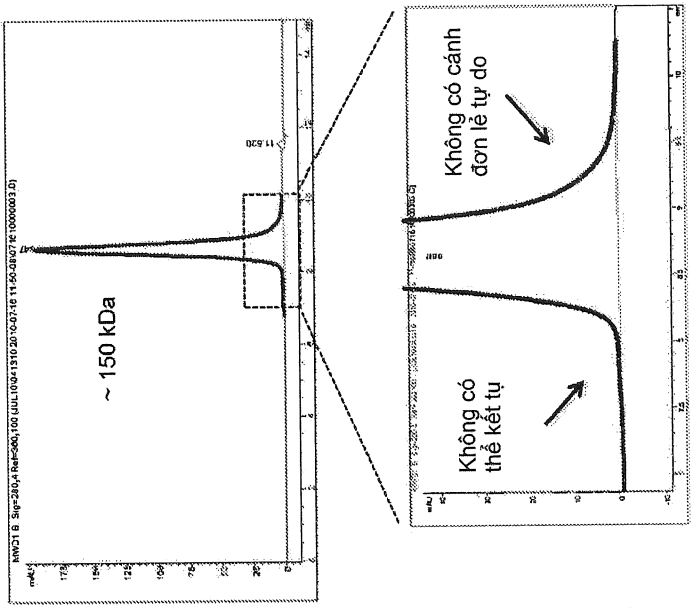
Hình 51


Chuỗi nhẹ, Kapa: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR L1
HVR L2
HVR L3
SEQ ID NO: 185
Chuỗi nặng: Kháng thể nhân tính hóa được xếp thẳng hàng theo K4H1
HVR H1
HVR H2
HVR H3
SEQ ID NO: 184

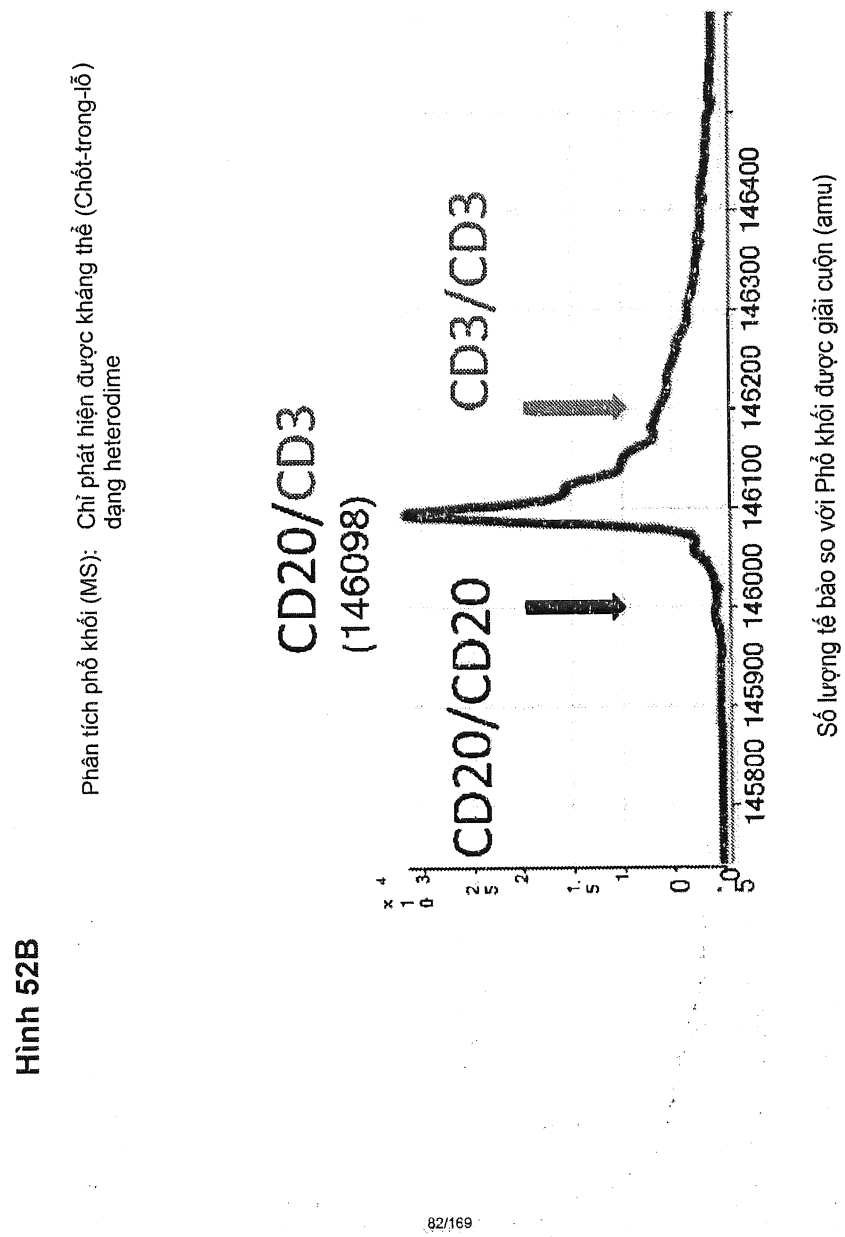
Hình 52A

Phân tích Kiểm soát chất lượng (QC) đối với TDB CD20

Phân tích Sắc ký đào thải theo kích cỡ: Không có hiện tượng tạo thể kết tụ có thể phát hiện được



Hình 52B

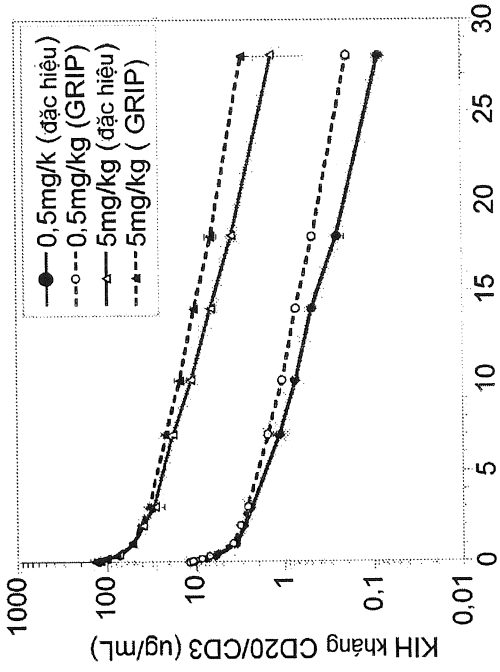


82/169

Hình 53A-53B

Phân tích dược động học (PK) của chuột đối với TDB CD20

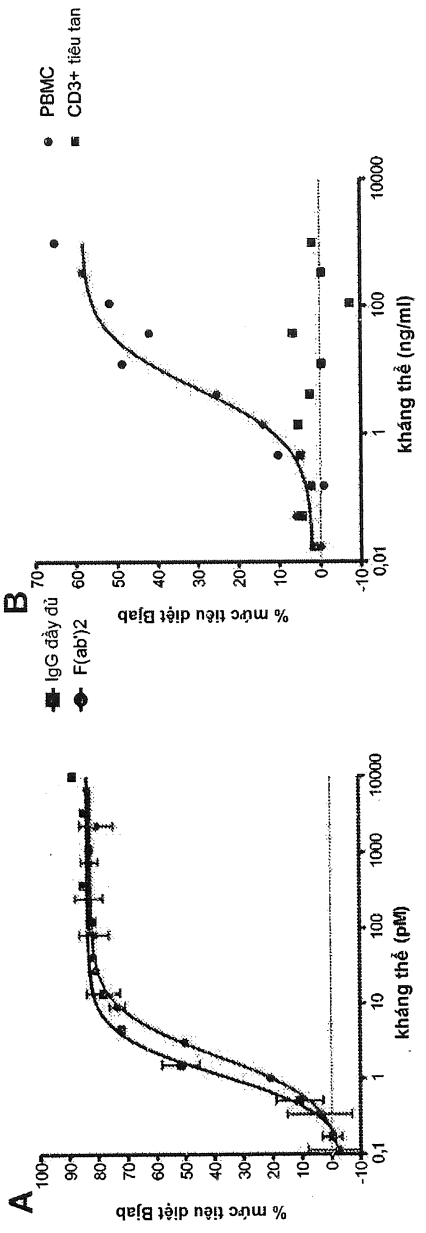
A



B

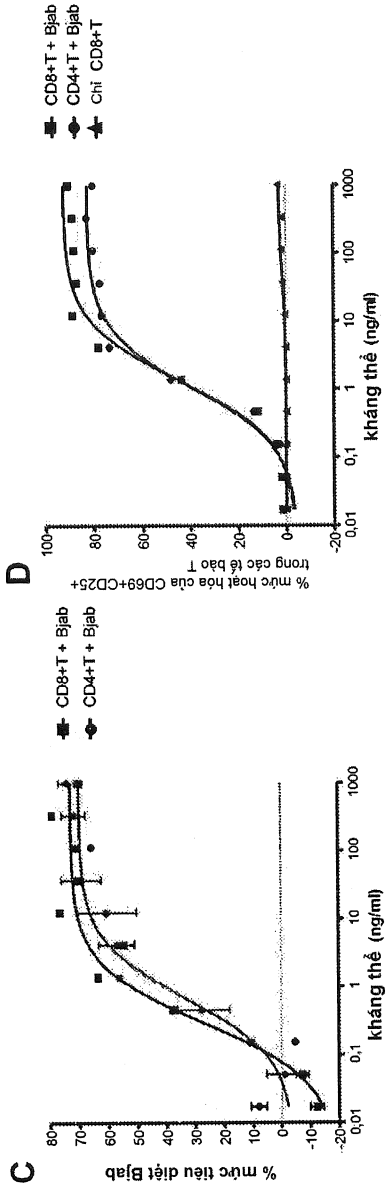
Liều	Thử nghiệm	Cmax (ug/mL)	CL (mL/ngày/kg)	Beta HL (ngày)
0,5	GRIP	12.0 ± 0,600	14,1 ± 0,255	6,08 ± 0,116
5	GRIP	139 ± 20.6	10,5 ± 0,942	6,40 ± 0,572
0,5	Đặc hiệu	11,9 ± 0,638	18,5 ± 0,529	4,62 ± 0,185
5	Đặc hiệu	137 ± 18.2	13,3 ± 1,14	4,98 ± 0,400

Hình 54A-54B

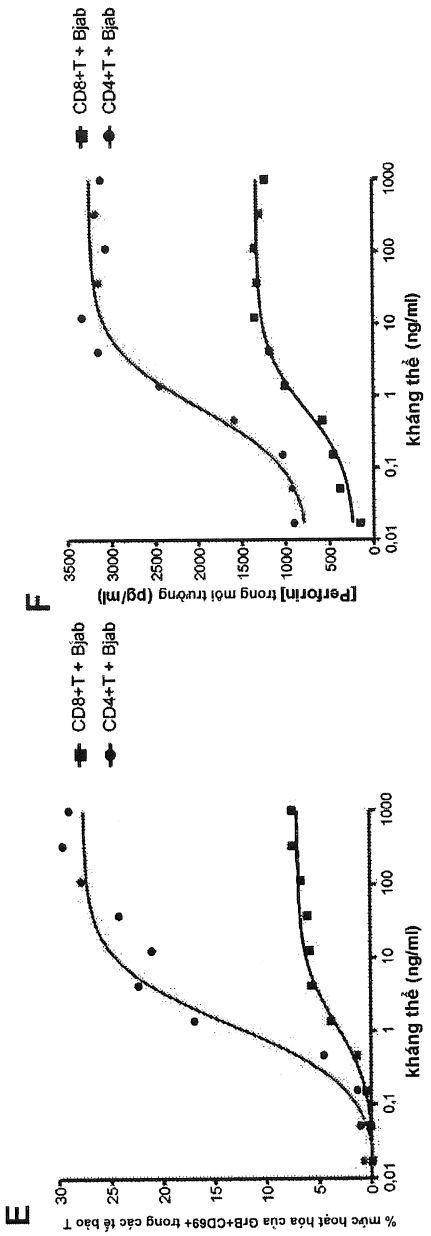


84/169

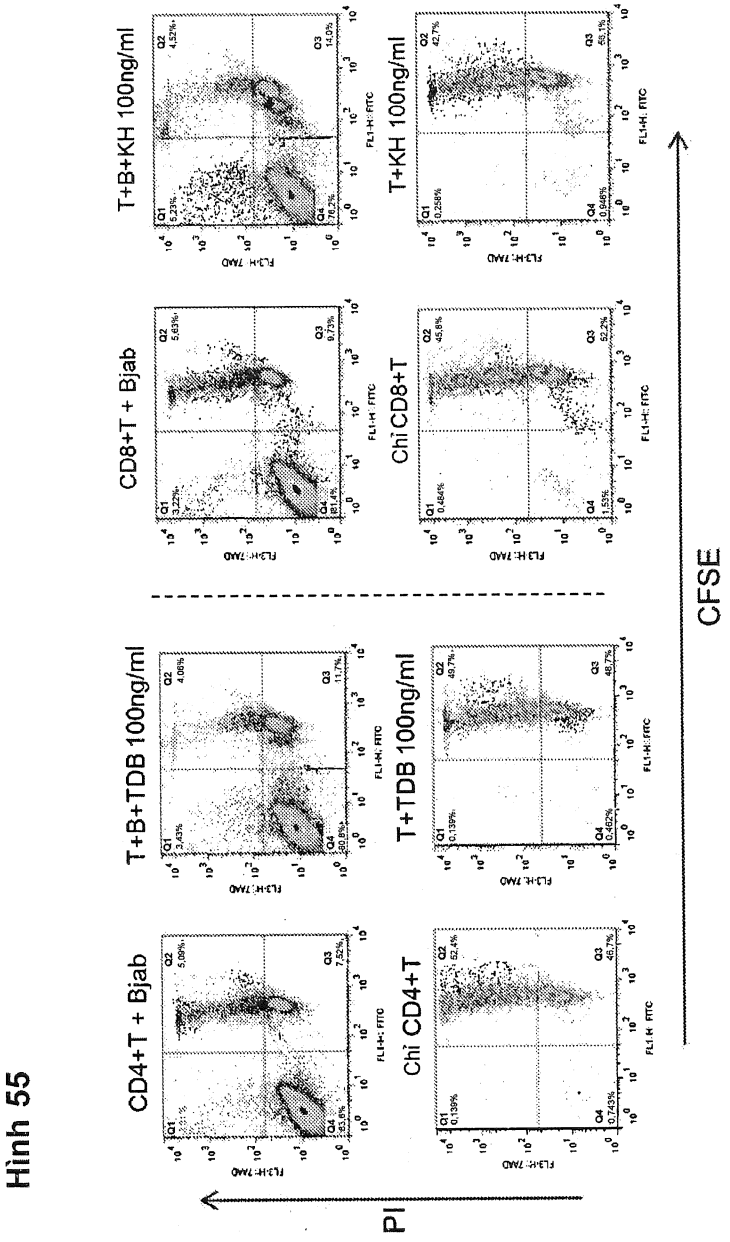
Hình 54C-54D


C
% mức tiêu diệt Bjab
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
kháng thể (ng/ml)
D
% mức hoạt hóa của CD69+CD25+ trong các tế bào T
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
Chỉ CD8+T
kháng thể (ng/ml)

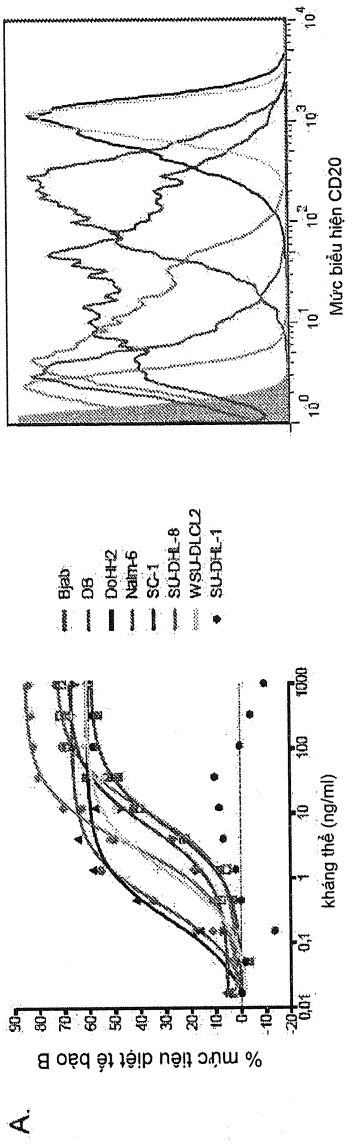
Hình 54E-54F


E
% mức hoạt hóa của GrB+CD69+ trong các tế bào T
30
25
20
15
10
5
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
kháng thể (ng/ml)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
F
[Perforin] trong môi trường (pg/ml)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
kháng thể (ng/ml)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab

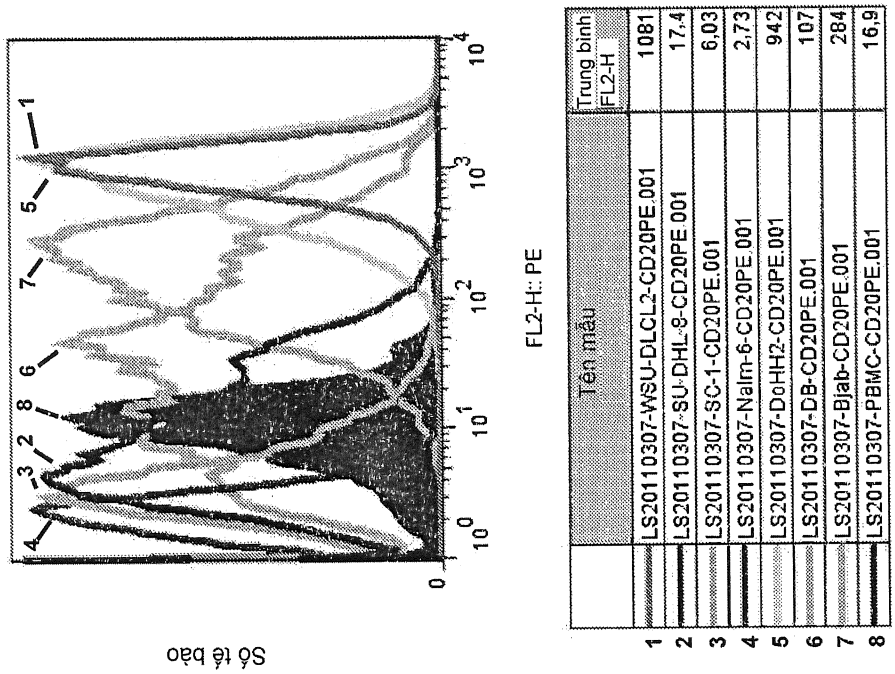
Hình 55


CD4+T + Bjab
T+B+TDB 100ng/ml
Chỉ CD4+T
T+TDB 100ng/ml
CD8+T + Bjab
T+B+KH 100ng/ml
Chỉ CD8+T
T+KH 100ng/ml
PI
CFSE

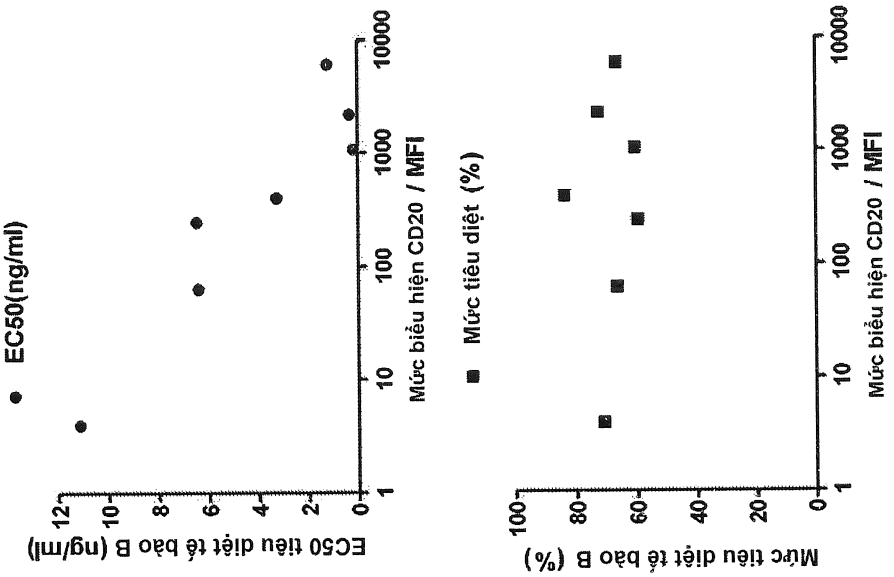
Hình 56A



88/169

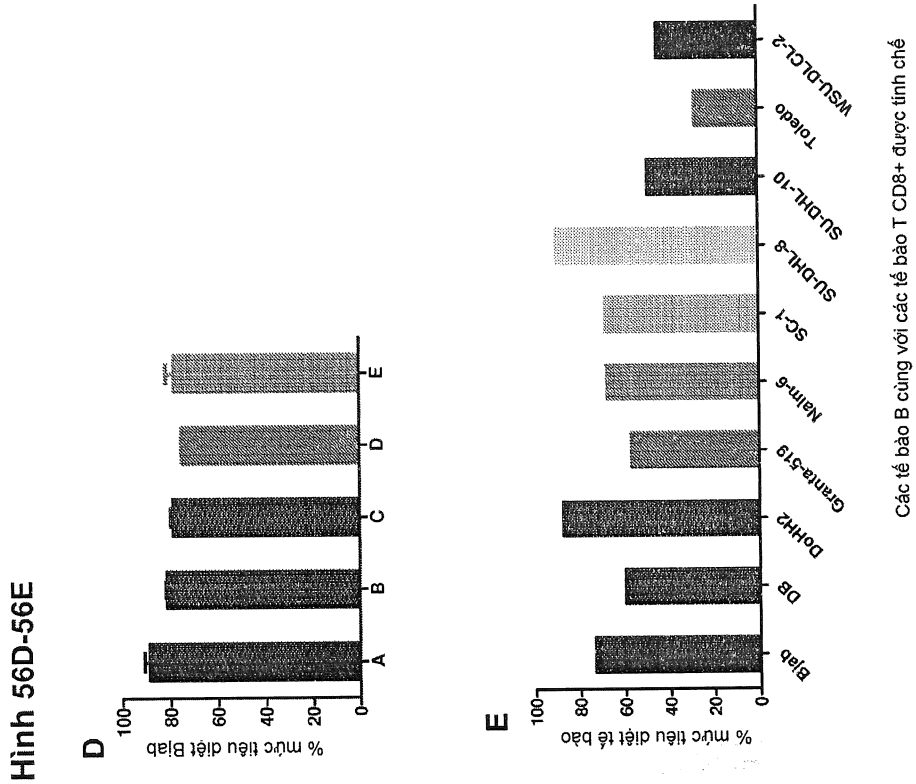

Số tế bào
FL2-H:: PE
Tên mẫu
Trung bình FL2-H
1 LS20110307-WSU-DLCL2-CD20PE.001 1081
2 LS20110307-SU-DHL-8-CD20PE.001 17,4
3 LS20110307-SC-1-CD20PE.001 6,03
4 LS20110307-Nalm-6-CD20PE.001 2,73
5 LS20110307-DoHH2-CD20PE.001 942
6 LS20110307-DB-CD20PE.001 107
7 LS20110307-Bjab-CD20PE.001 284
8 LS20110307-PBMC-CD20PE.001 16,9

Hình 56B

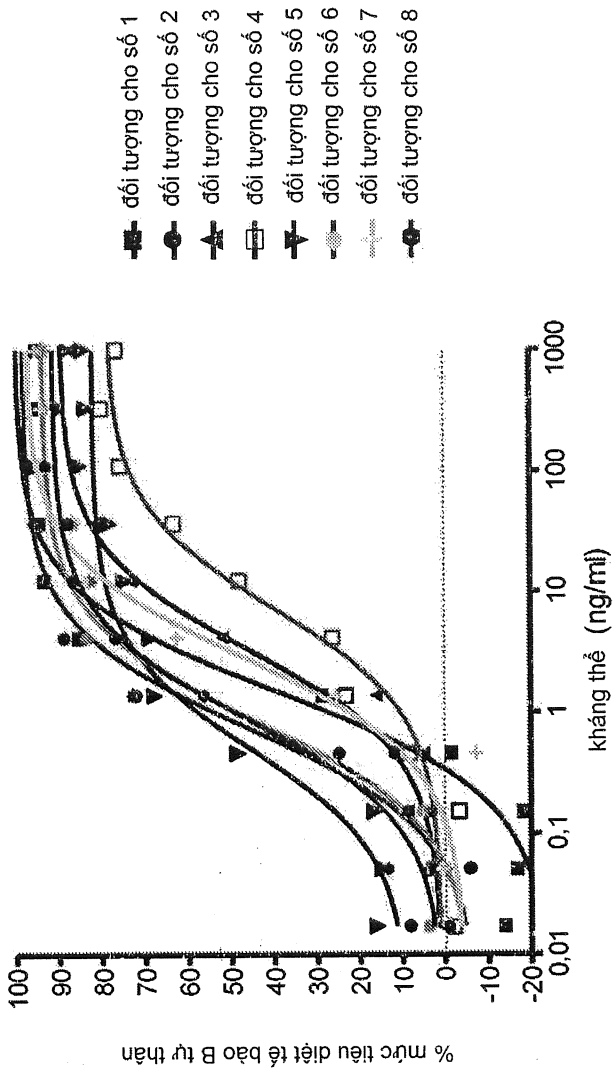

EC50(ng/ml)
EC50 tiêu diệt tế bào B (ng/ml)
Mức biểu hiện CD20 / MFI
Mức tiêu diệt (%)
Mức tiêu diệt tế bào B (%)
Mức biểu hiện CD20 / MFI

Hình 56C

Hình 56D-56E

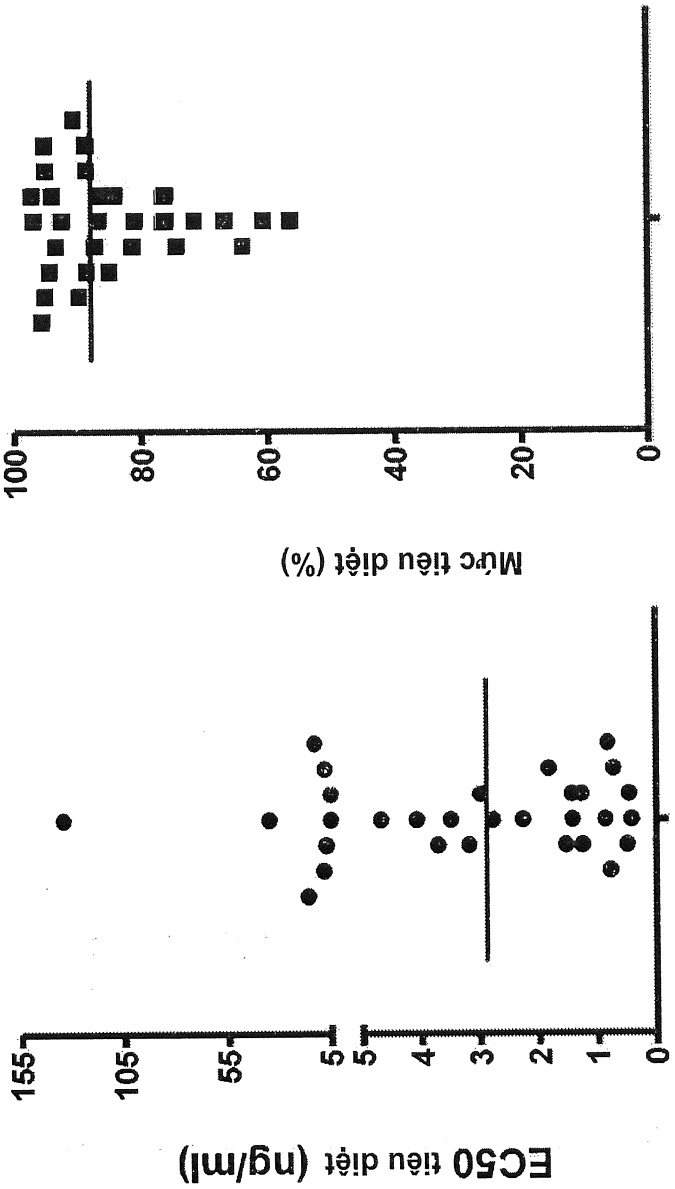


Các tế bào B cùng với các tế bào T CD8+ được tinh chế



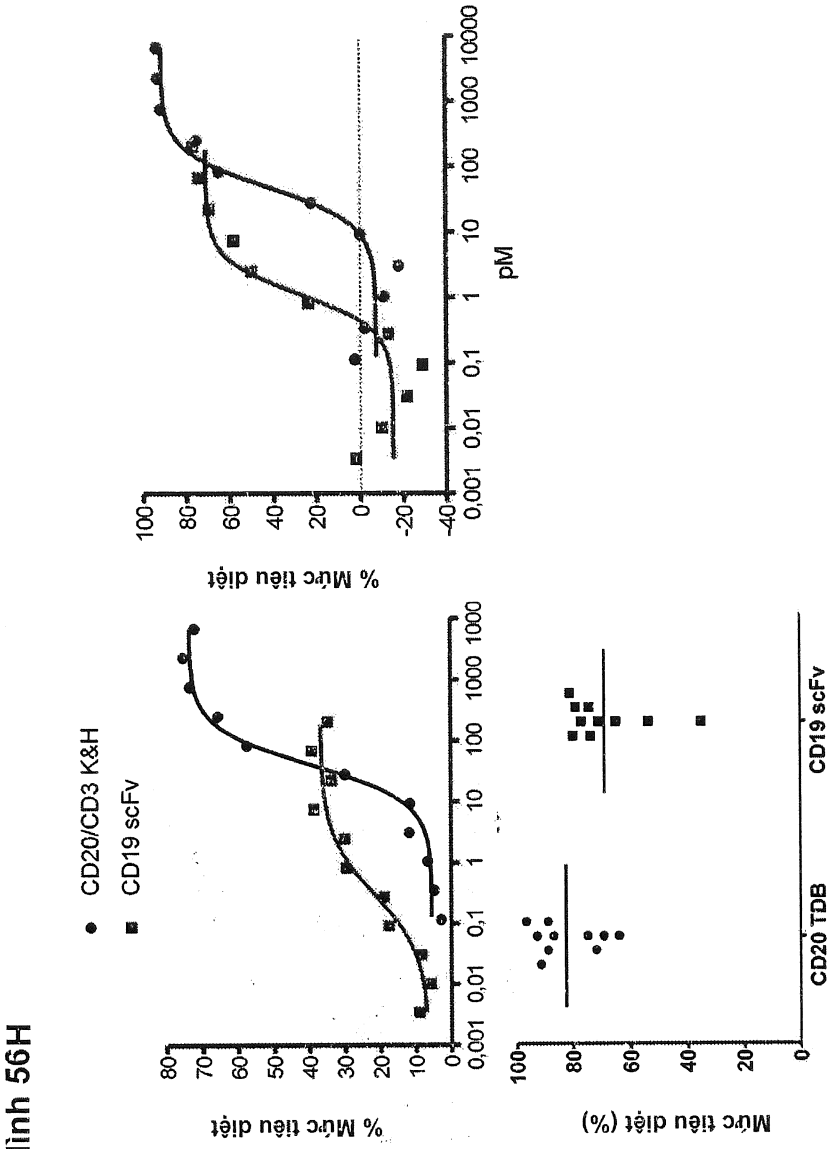
Hình 56F

92/169

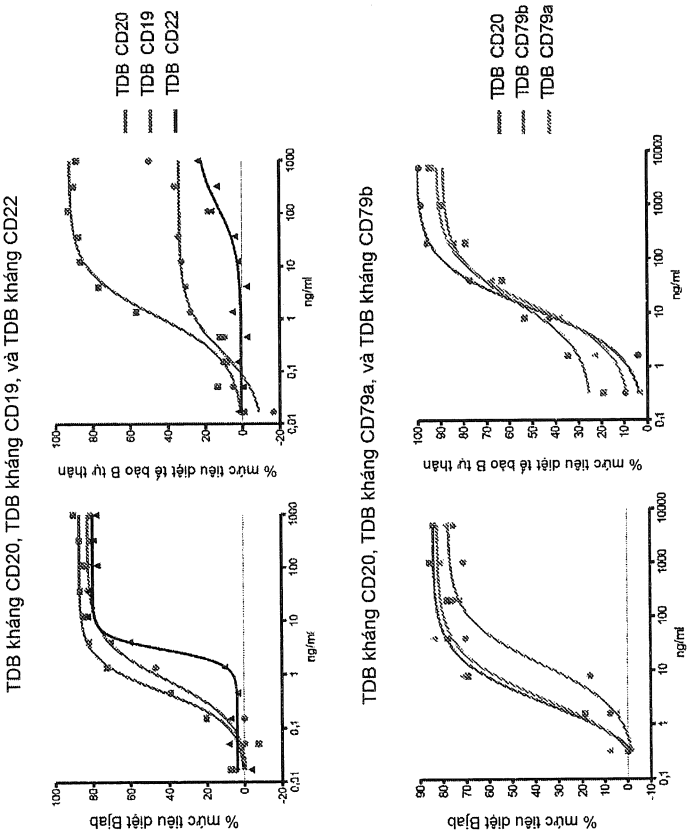

EC50 tiêu diệt (ng/ml)
155
105
55
5
5
4
3
2
1
0
Mức tiêu diệt (%)
100
80
60
40
20
0

Hình 56G

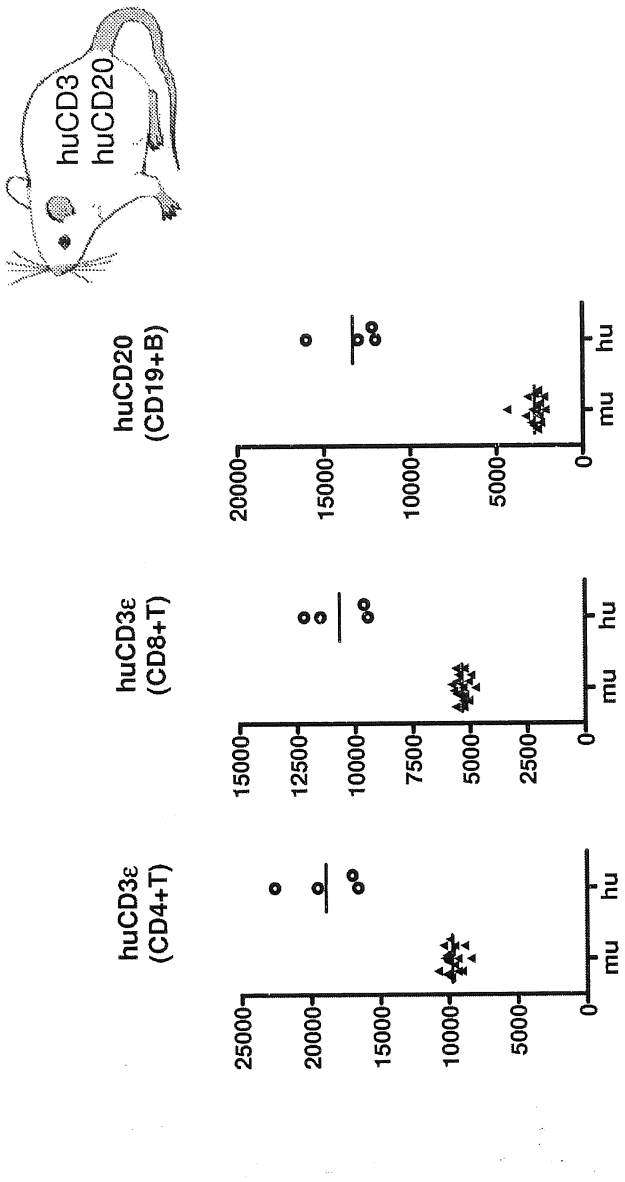
Hình 56H


CD20/CD3 K&H
CD19 scFv
% Mức tiêu diệt
pM
% Mức tiêu diệt
Mức tiêu diệt (%)
CD20 TDB
CD19 scFv

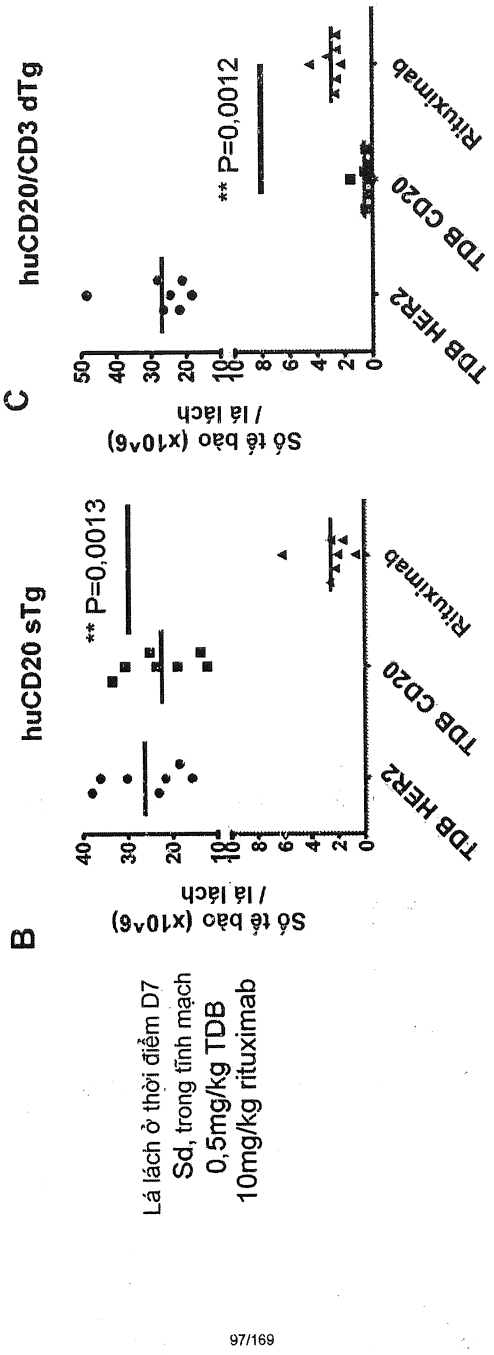
Hình 56I


TDB kháng CD20, TDB kháng CD19, và TDB kháng CD22
% mức tiêu diệt Bjab
% mức tiêu diệt tế bào B từ thận
ng/ml
TDB CD20
TDB CD19
TDB CD22
TDB kháng CD20, TDB kháng CD79a, và TDB kháng CD79b
% mức tiêu diệt Bjab
% mức tiêu diệt tế bào B từ thận
ng/ml
TDB CD20
TDB CD79b
TDB CD79a

Hình 57A

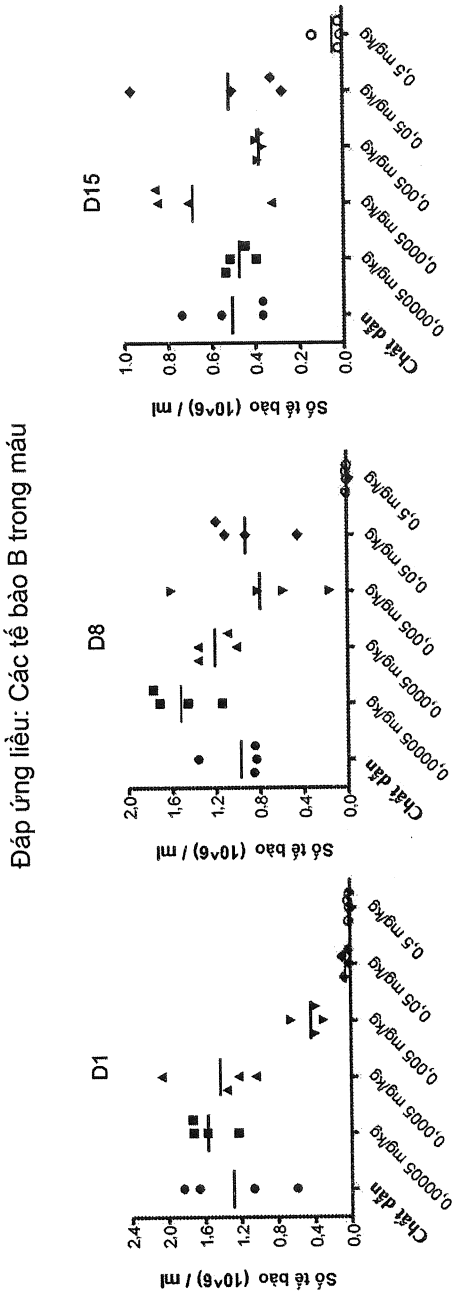

huCD3
huCD20
huCD3ε
(CD4+T)
huCD3ε
(CD8+T)
huCD20
(CD19+B)
25000
20000
15000
10000
5000
0
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
20000
15000
10000
5000
0
mu
hu

Hình 57B-57C

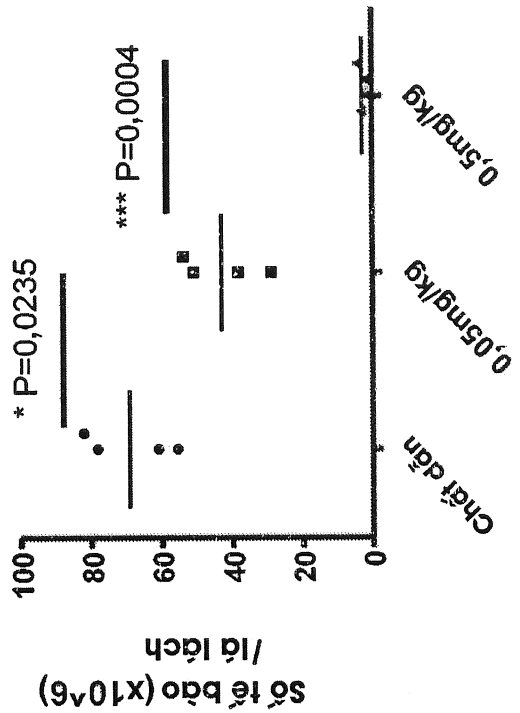


97/169

Hình 58A

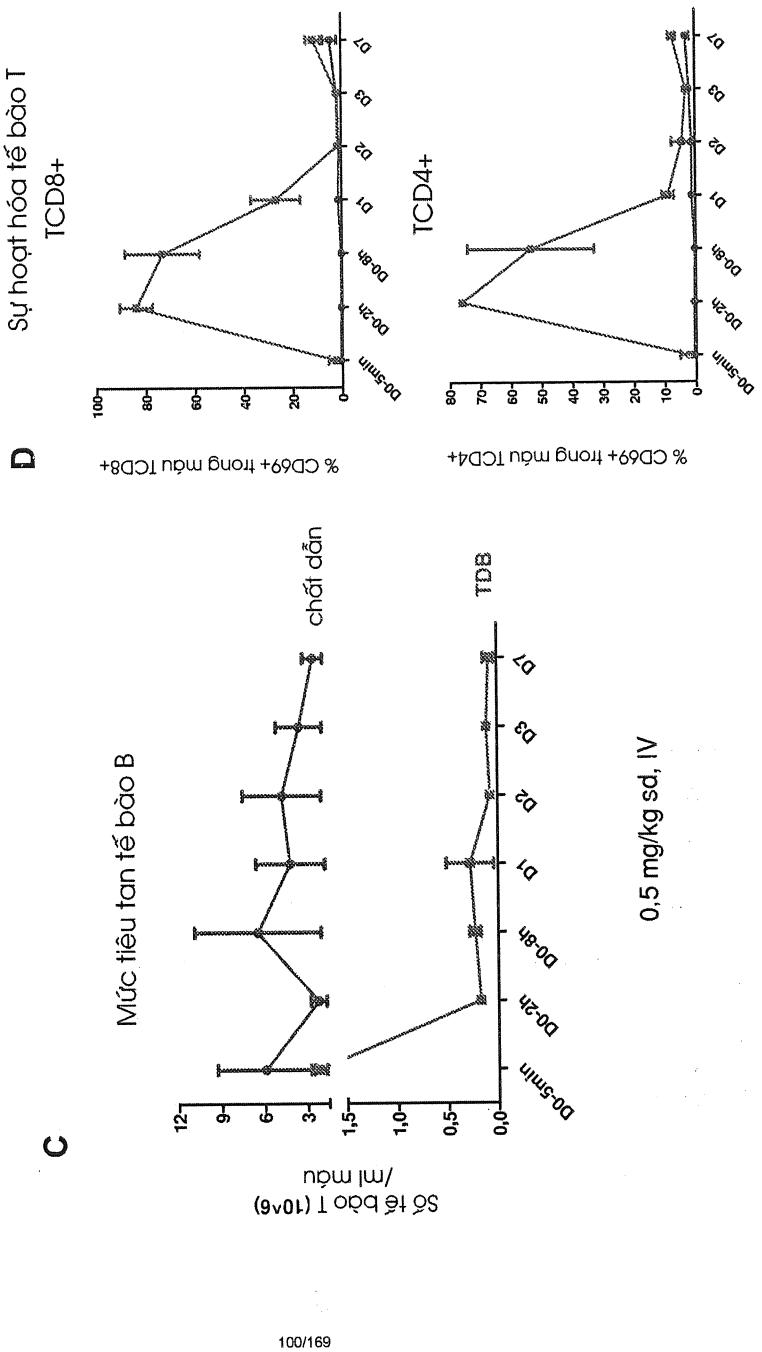


98/169

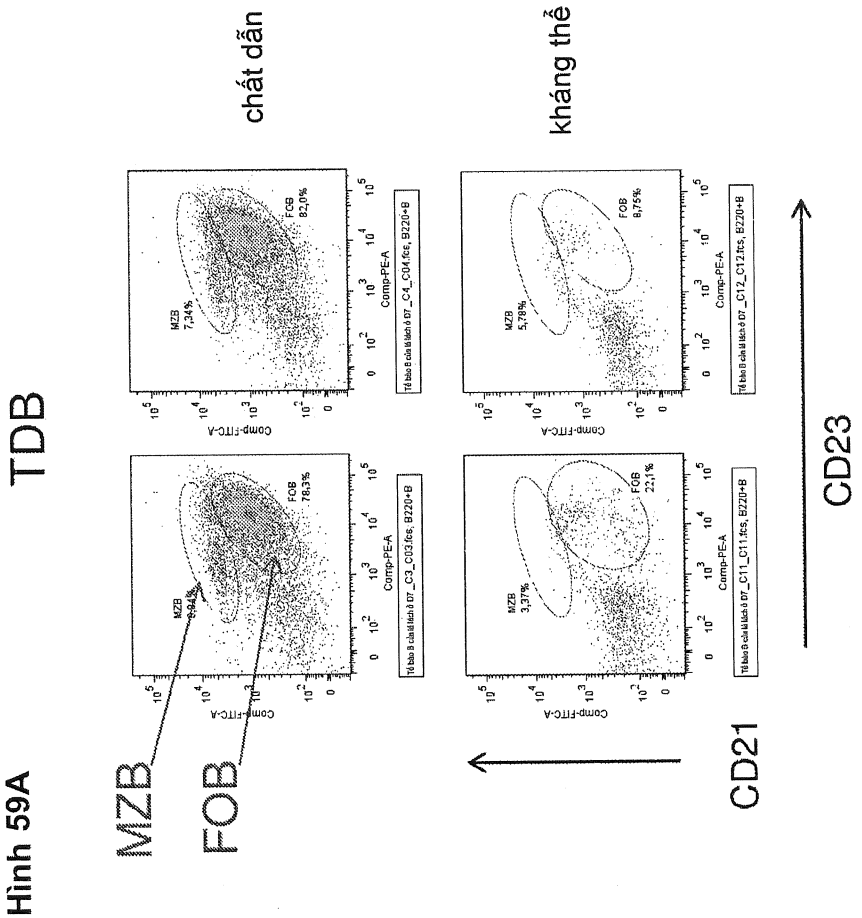

Số tế bào (x10^6)
/lá lách
100
80
60
40
20
0
* P=0,0235
*** P=0,0004
Chất dẫn
0,05mg/kg
0,5mg/kg

Hình 58B

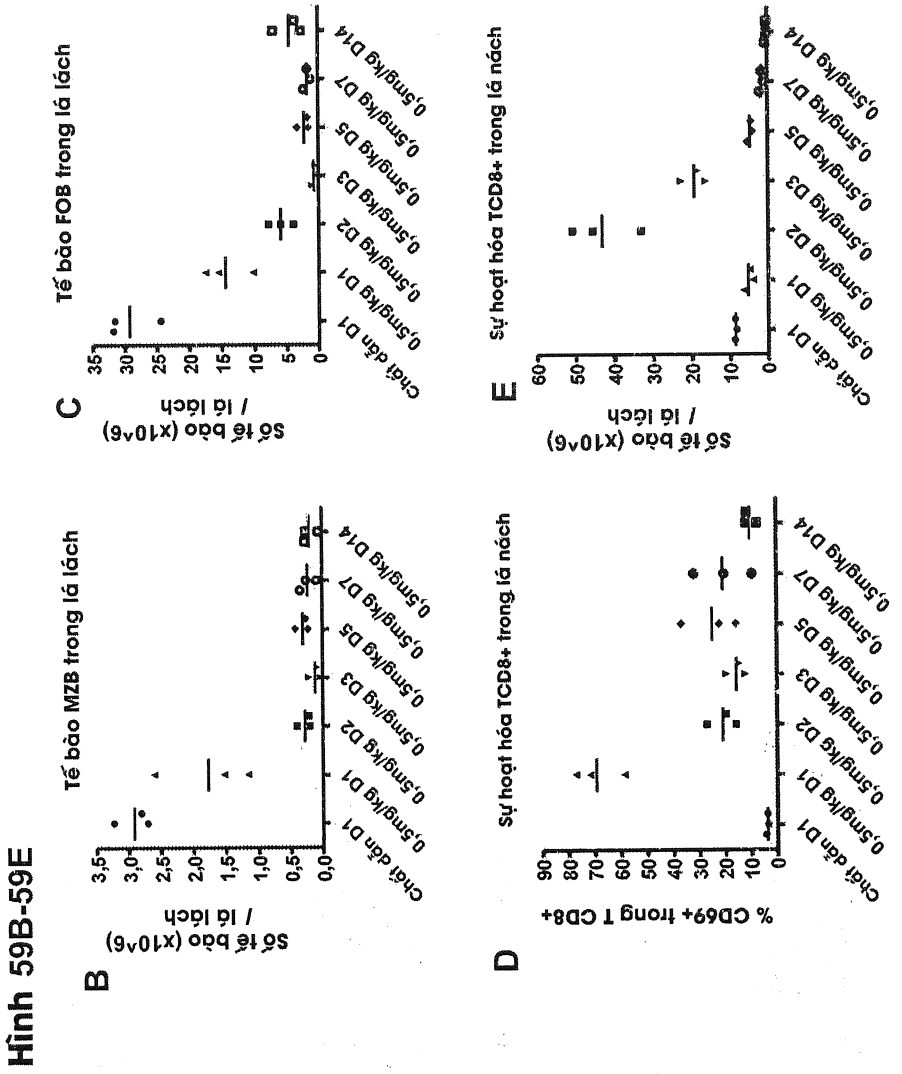
Hình 58C-58D

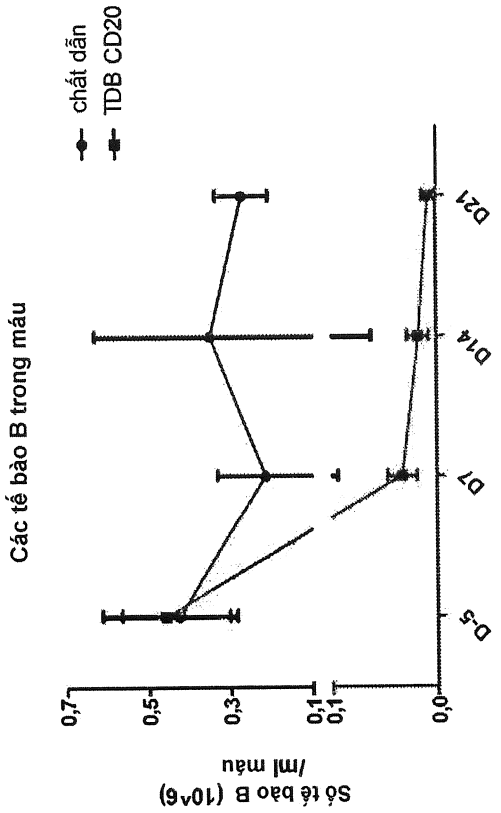

C
Mức tiêu tan tế bào B
chất dẫn
TDB
Số tế bào T (10^6)
/ml máu
D0-5min
D0-2h
D0-8h
D1
D2
D3
D7
0,5 mg/kg sd, IV
D
Sự hoạt hóa tế bào T
TCD8+
% CD69+ trong máu TCD8+
TCD4+
% CD69+ trong máu TCD4+

Hình 59A

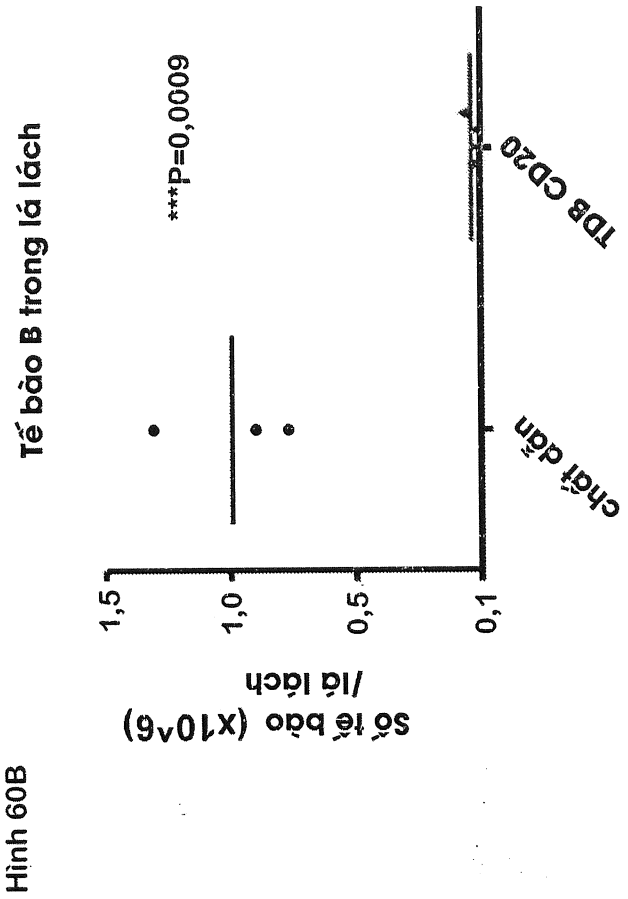

TDB
chất dẫn
kháng thể
MZB
FOB
MZB
7,34%
FOB
82,0%
MZB
5,78%
FOB
8,75%
MZB
3,37%
FOB
22,1%
MZB
FOB
Comp-FITC-A
Comp-PE-A
CD21
CD23

Hình 59B-59E


B
Tế bào MZB trong lá lách
Số tế bào (x10^6) / lá lách
C
Tế bào FOB trong lá lách
Số tế bào (x10^6) / lá lách
D
Sự hoạt hóa TCD8+ trong lá nách
% CD69+ trong T CD8+
E
Sự hoạt hóa TCD8+ trong lá nách
Số tế bào (x10^6) / lá lách
Chất dẫn D1
0,5mg/kg D1
0,5mg/kg D2
0,5mg/kg D3
0,5mg/kg D5
0,5mg/kg D7
0,5mg/kg D14

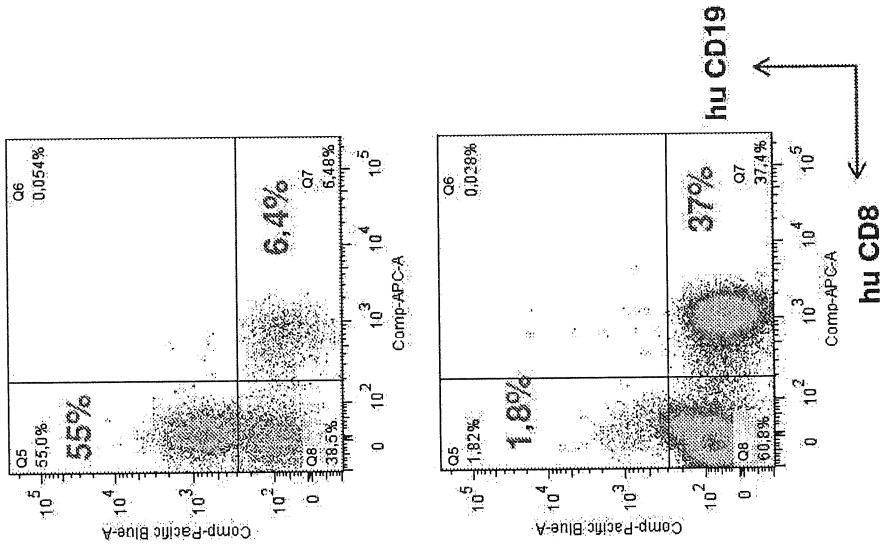

chất dẫn
TDB CD20
Các tế bào B trong máu
Số tế bào B (10^6)
/ml máu
0,7
0,5
0,3
0,1
0,1
0,0
D-5
D7
D14
D21

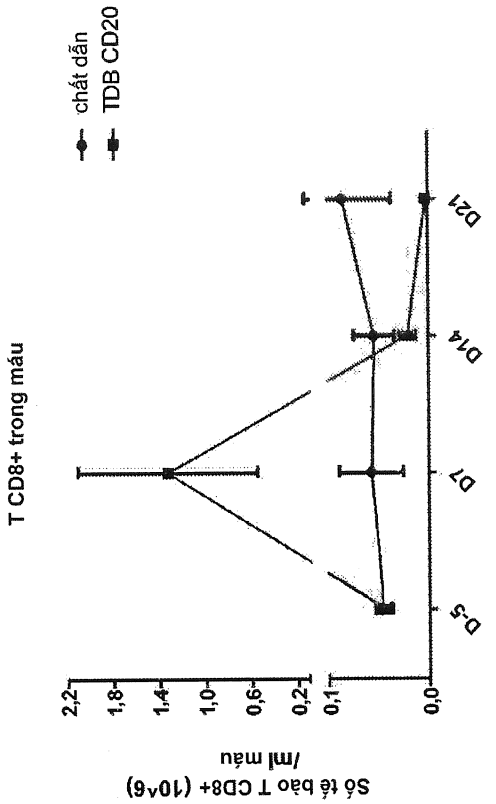
Hình 60A


Tế bào B trong lá lách
***P=0,0009
Số tế bào (x10^6)
/lá lách
1,5
1,0
0,5
0,1
chất dẫn
TDB CD20

Hình 60B

Hình 60C


Đối chứng
tỷ lệ T:B thấp
Tế bào T
Tăng sinh
sau khi điều trị
(D7, máu)
Q5
55,0%
55%
Q6
0,054%
Q7
6,48%
6,4%
Q8
38,5%
Comp-Pacific Blue-A
Comp-APC-A
Q5
1,82%
1,8%
Q6
0,028%
Q7
37,4%
37%
Q8
60,8%
hu CD19
hu CD8

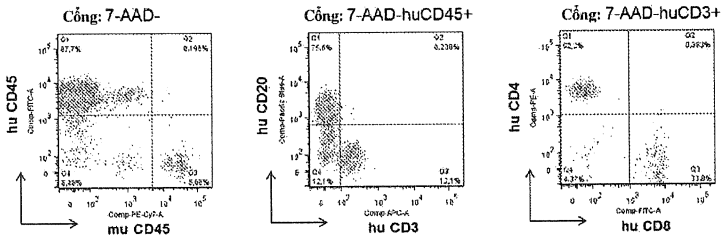

chất dẫn
TDB CD20
T CD8+ trong máu
Số tế bào T CD8+ (10^6)
/ml máu
2,2
1,8
1,4
1,0
0,6
0,2
0,1
0,0
D-5
D7
D14
D21

Hình 60D

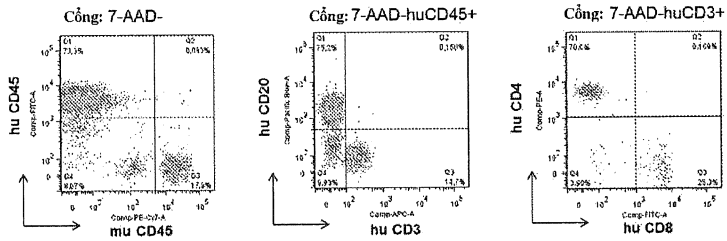
Hình 60E-60F

E

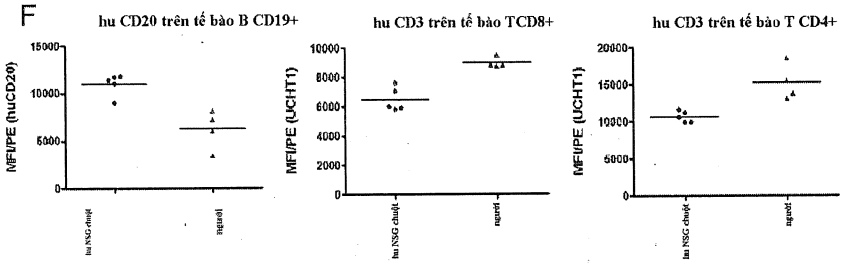
#43: BhuCD20+76%, ThuCD8+4,0%, và ThuCD4+7,5% của tế bào huCD45+



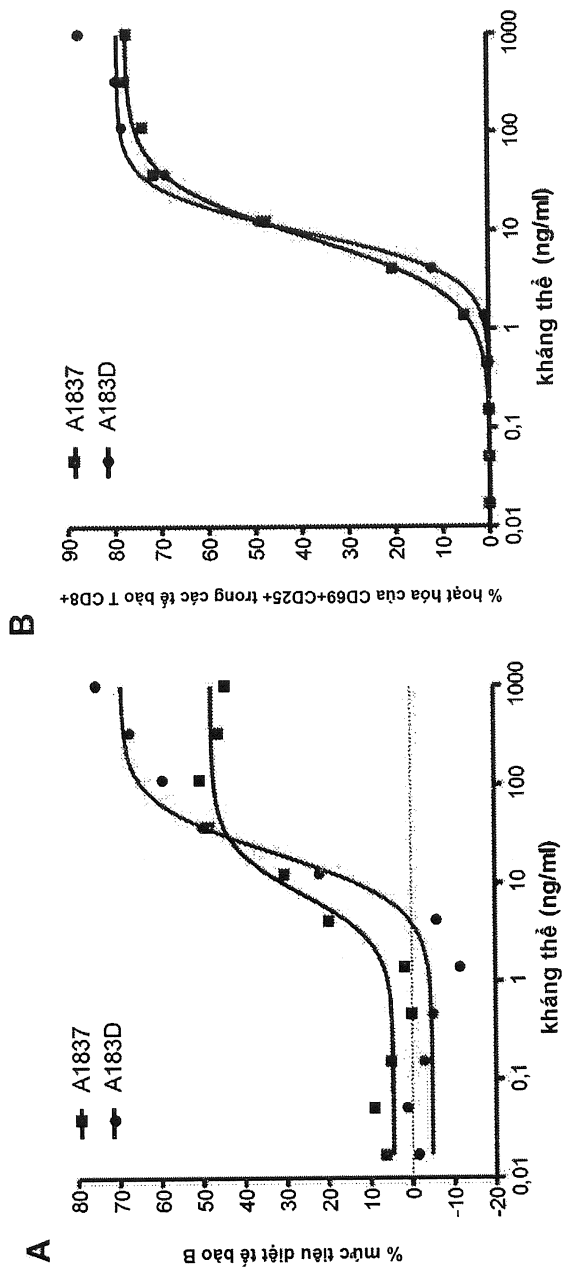
#46: BhuCD20+75%, ThuCD8+ 3,7%, và huCD4+T 10% của tế bào huCD45+ .



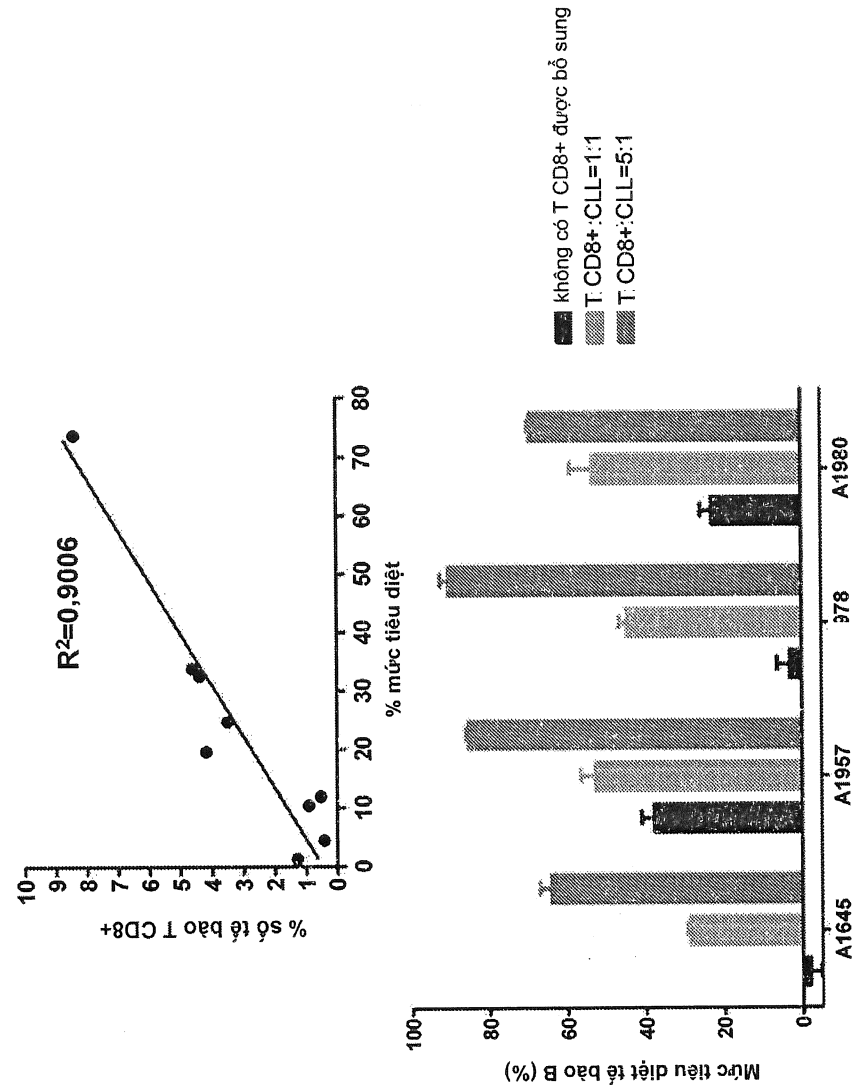
F



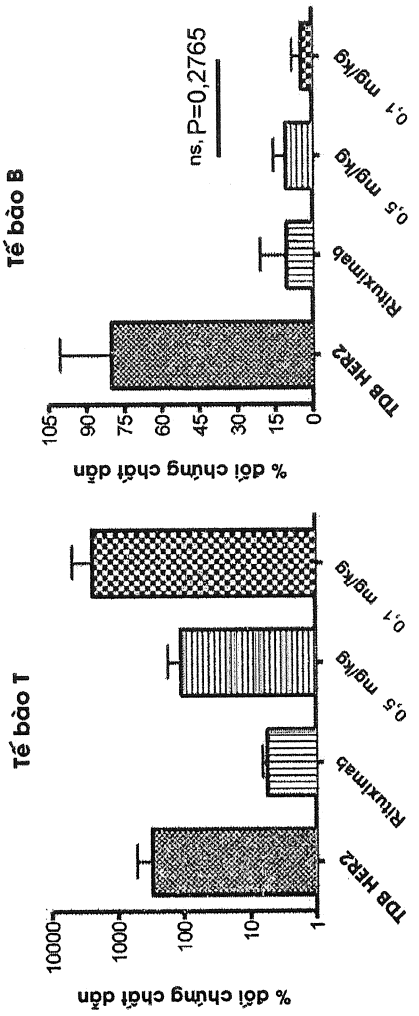
Hình 61A-61B


A
% mức tiêu diệt tế bào B
A1837
A183D
kháng thể (ng/ml)
B
% hoạt hóa của CD69+CD25+ trong các tế bào T CD8+
A1837
A183D
kháng thể (ng/ml)

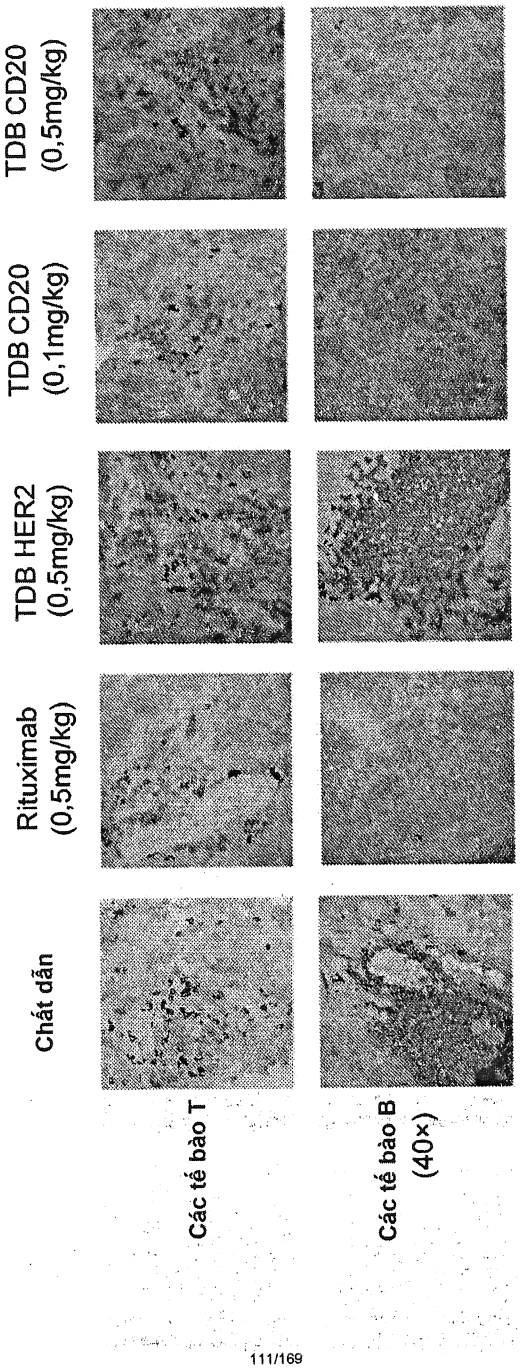
Hình 61C


Mức tiêu diệt tế bào B (%)
100
80
60
40
20
0
A1645
A1957
378
A1980
không có T CD8+ được bổ sung
T: CD8+:CLL=1:1
T: CD8+:CLL=5:1
% số tế bào T CD8+
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
R²=0,9006
0
10
20
30
40
50
60
70
80
% mức tiêu diệt

Hình 62A



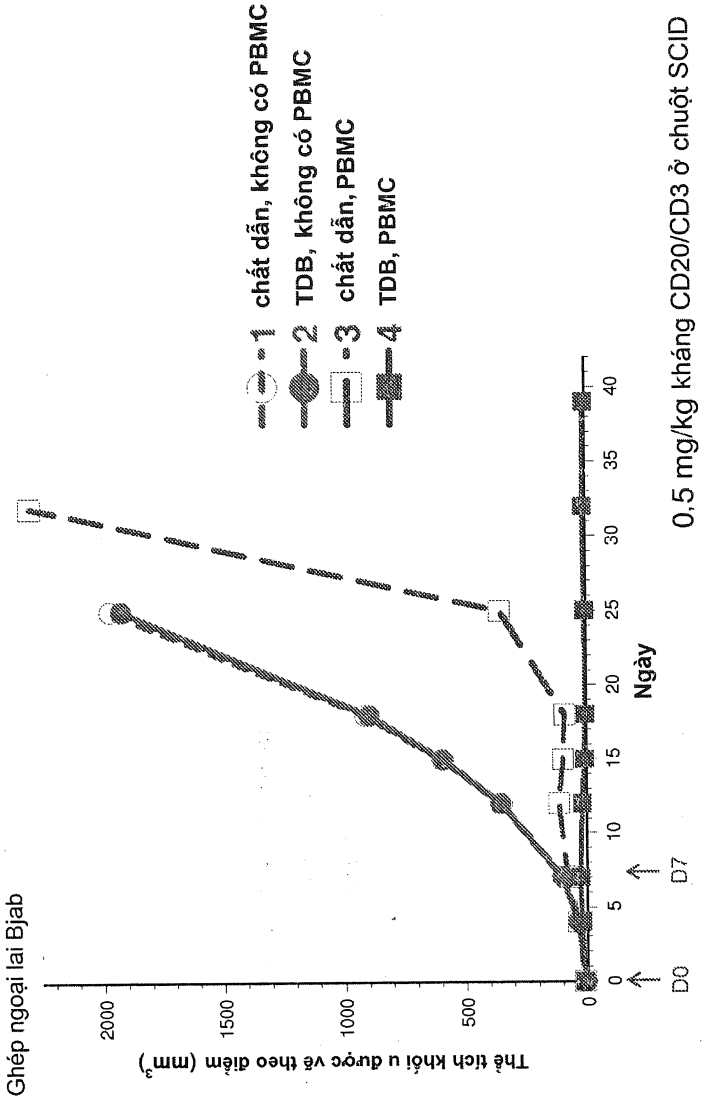
110/169

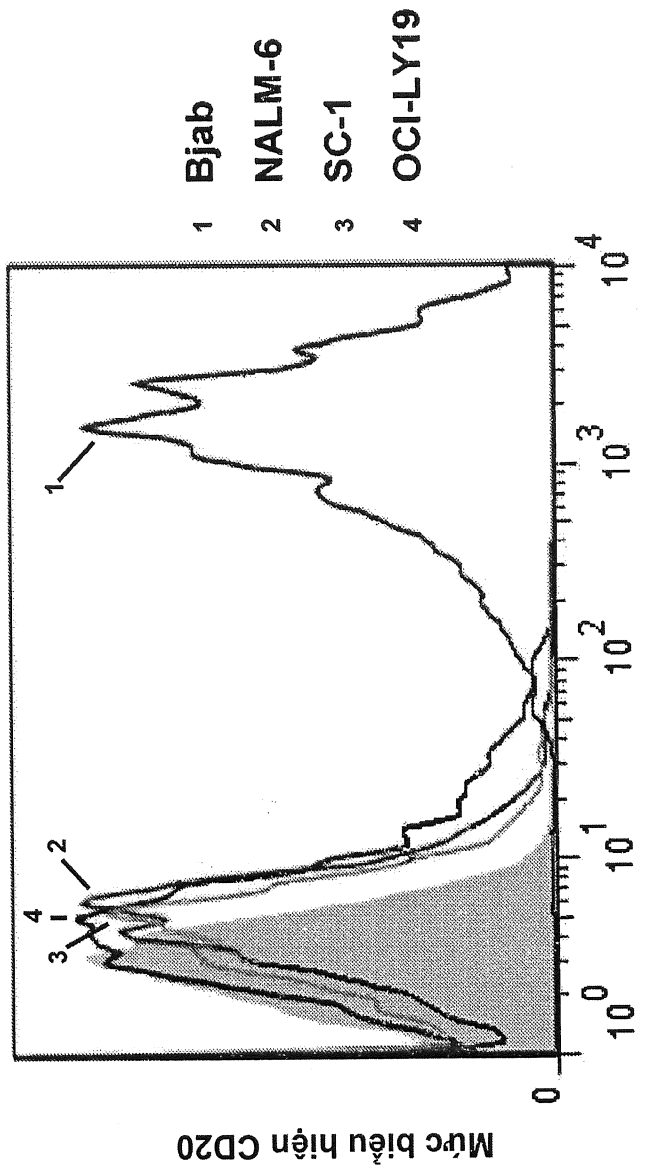


Hình 62B

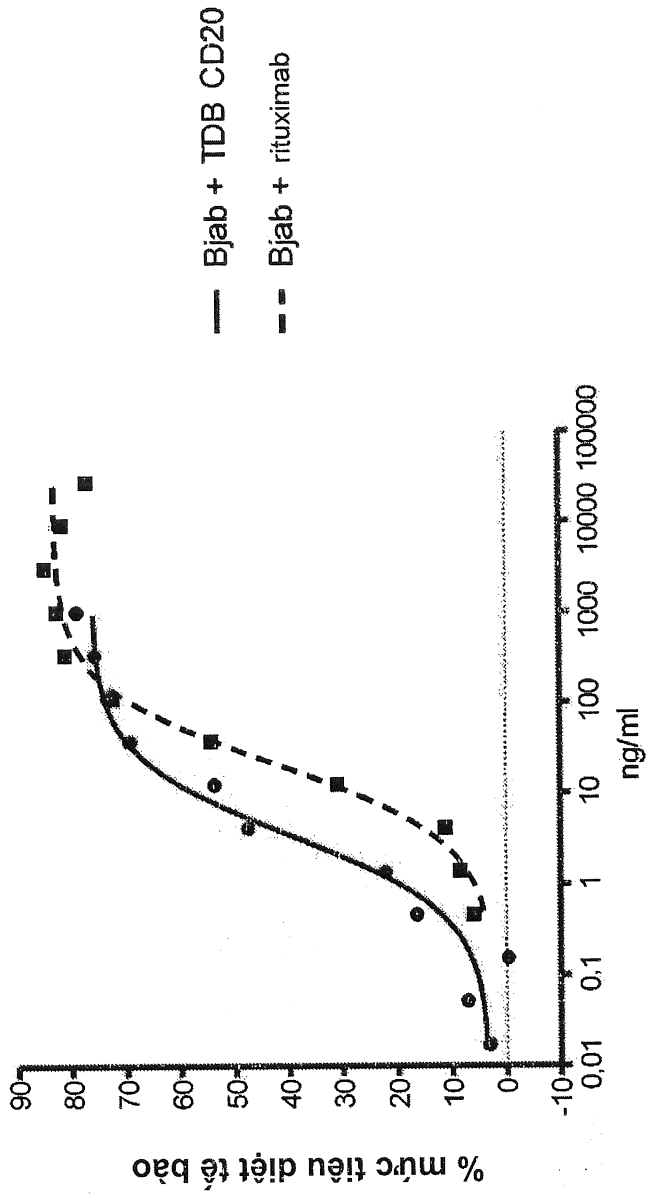
111/169

Hình 63


Ghép ngoại lai Bjab
Thể tích khối u được vẽ theo điểm (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Ngày
D0
D7
1 chất dẫn, không có PBMC
2 TDB, không có PBMC
3 chất dẫn, PBMC
4 TDB, PBMC
0,5 mg/kg kháng CD20/CD3 ở chuột SCID

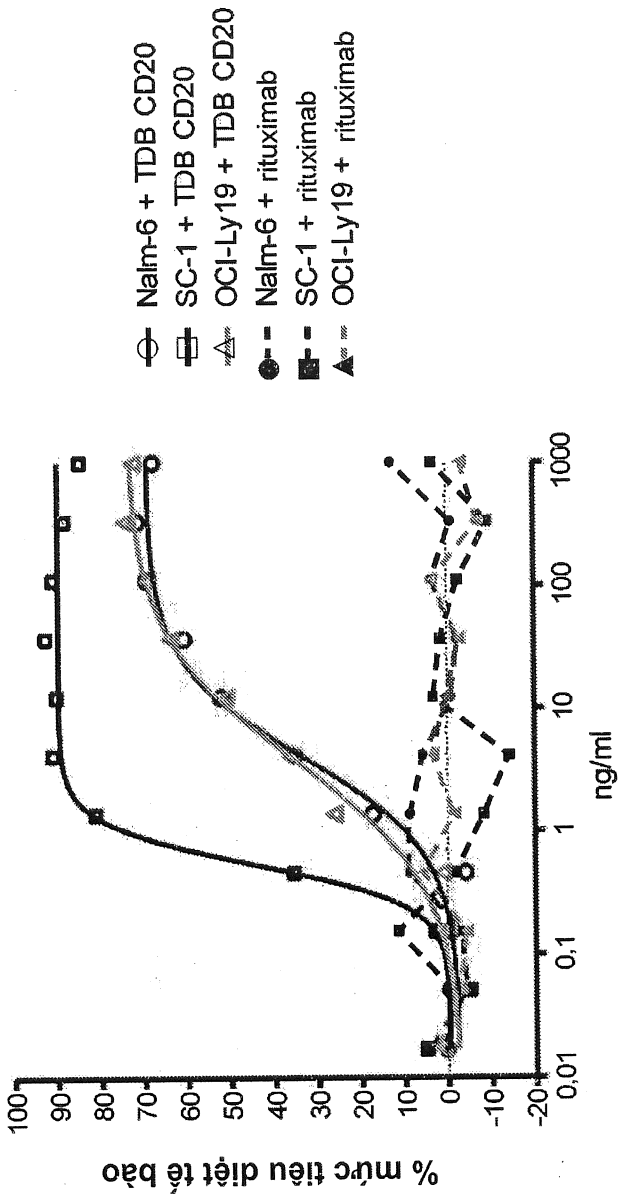

1 Bjab
2 NALM-6
3 SC-1
4 OCI-LY19
Mức biểu hiện CD20
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4

Hình 64A

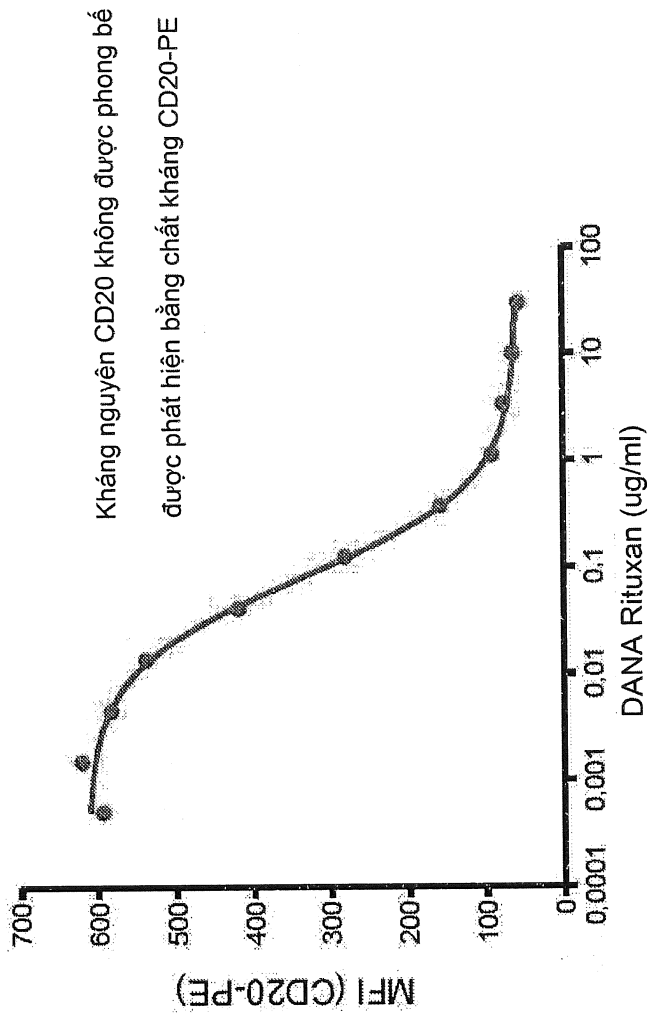

Bjab + TDB CD20
Bjab + rituximab
% mức tiêu diệt tế bào
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
ng/ml

Hình 64B

Hình 64C

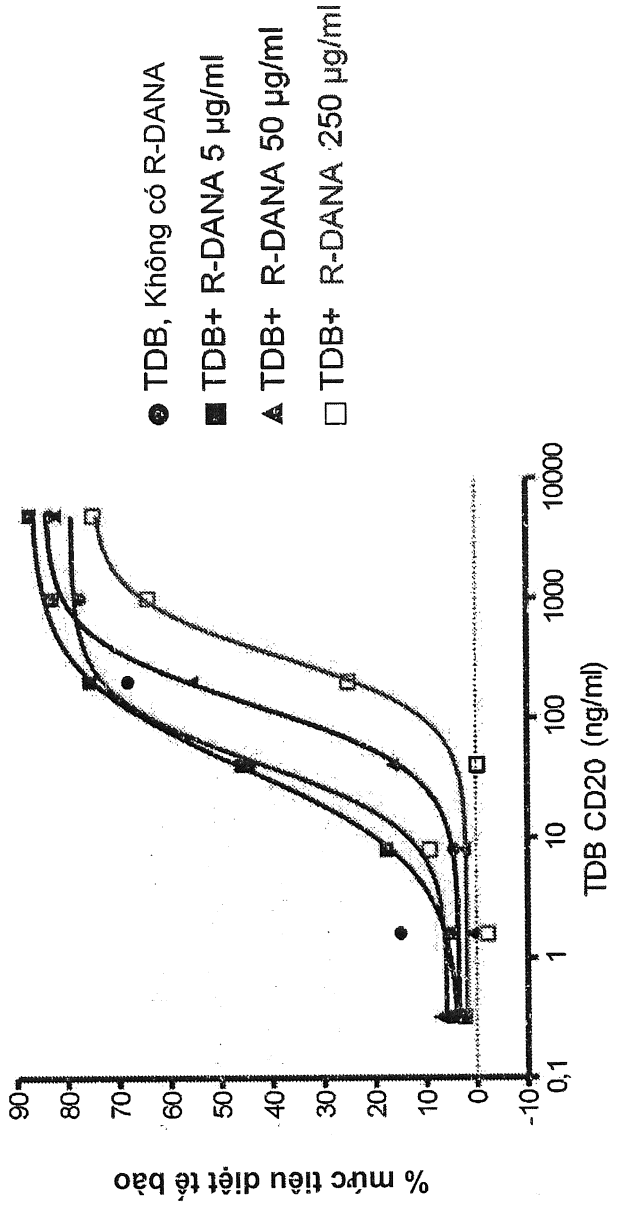


115/169


Kháng nguyên CD20 không được phong bế
được phát hiện bằng chất kháng CD20-PE
MFI (CD20-PE)
700
600
500
400
300
200
100
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
DANA Rituxan (ug/ml)

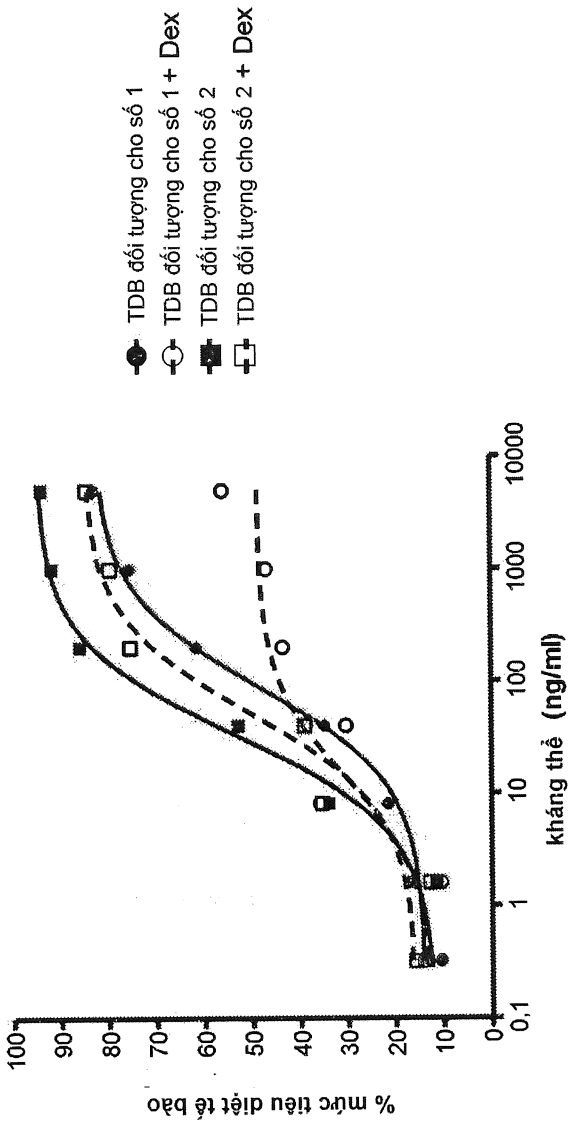
Hình 64D

Hình 65A

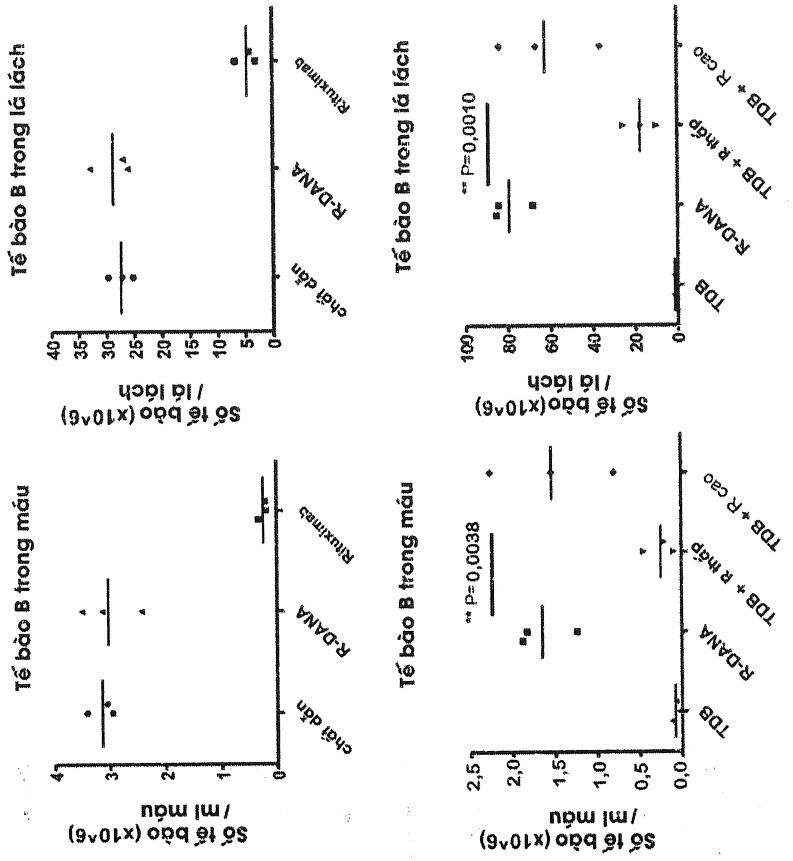


117/169

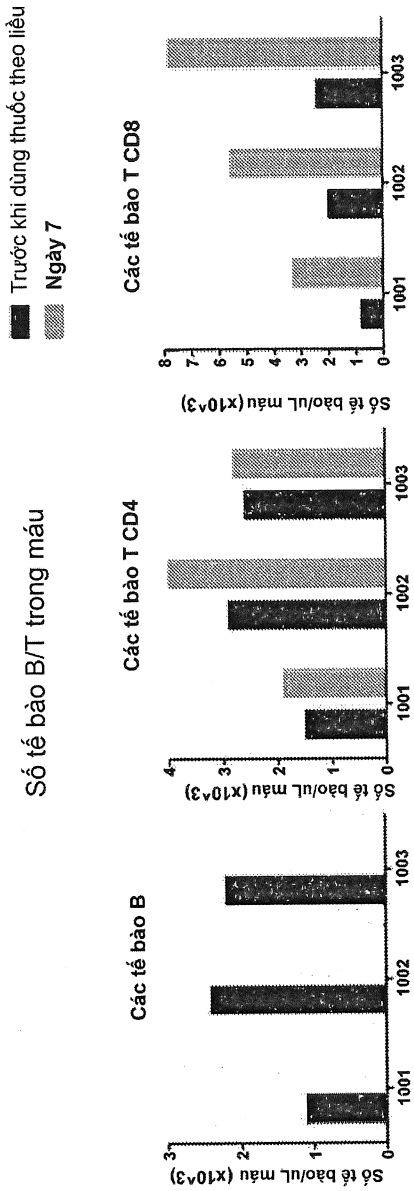
Hình 65B


TDB đối tượng cho số 1
TDB đối tượng cho số 1 + Dex
TDB đối tượng cho số 2
TDB đối tượng cho số 2 + Dex
% mức tiêu diệt tế bào
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,1
1
10
100
1000
10000
kháng thể (ng/ml)

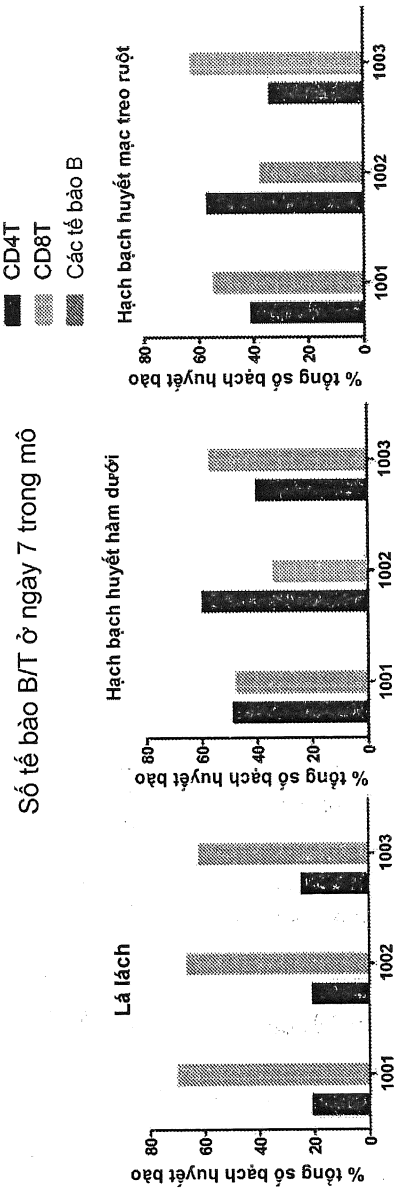
Hình 66


Tế bào B trong máu
Số tế bào (x10^6) / ml máu
chất đối
R-DANA
Rituximab
Tế bào B trong lá lách
Số tế bào (x10^6) / lá lách
chất đối
R-DANA
Rituximab
Tế bào B trong máu
** P=0,0038
Số tế bào (x10^6) / ml máu
TDB
R-DANA
TDB + R mắp
TDB + R cao
Tế bào B trong lá lách
** P=0,0010
Số tế bào(x10^6) / lá lách
TDB
R-DANA
TDB + R mắp
TDB + R cao

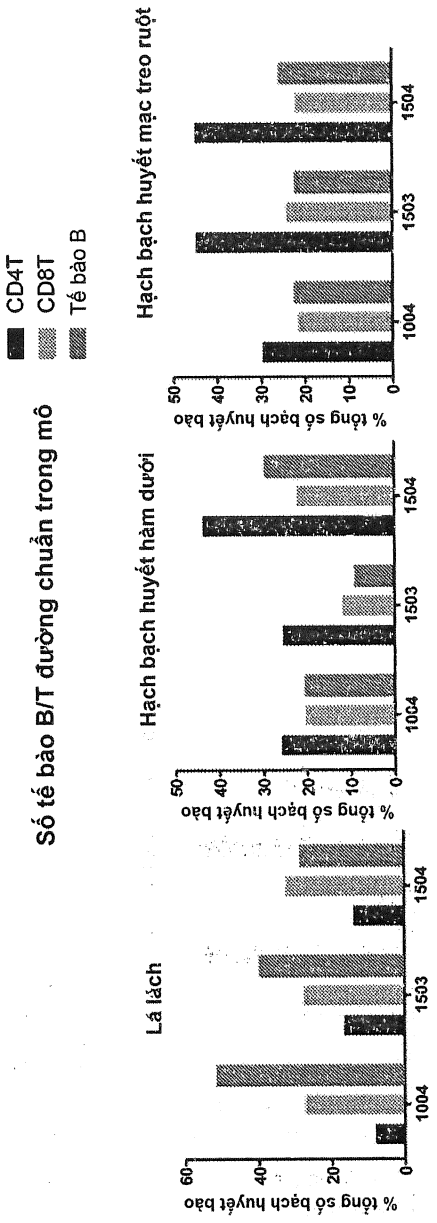
Hình 67A


Số tế bào B/T trong máu
Trước khi dùng thuốc theo liều
Ngày 7
Các tế bào B
Các tế bào T CD4
Các tế bào T CD8
Số tế bào/uL máu (x10^3)
1001
1002
1003

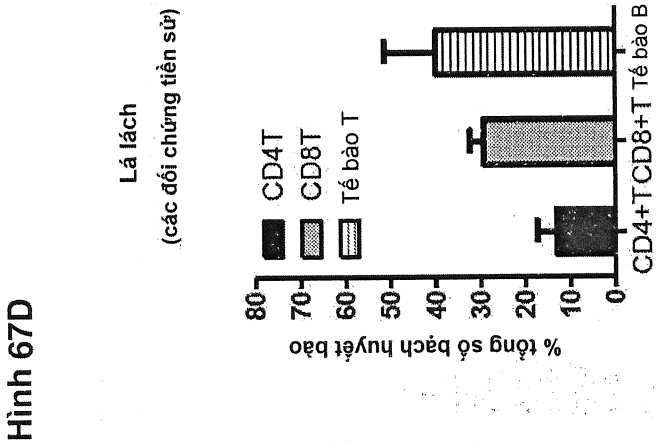
Hình 67B

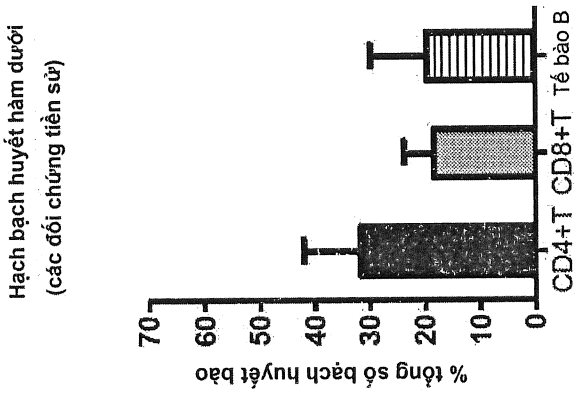

Số tế bào B/T ở ngày 7 trong mô
CD4T
CD8T
Các tế bào B
Lá lách
Hạch bạch huyết hàm dưới
Hạch bạch huyết mạc treo ruột
% tổng số bạch huyết bào
0
20
40
60
80
1001
1002
1003

Hình 67C


Số tế bào B/T đường chuẩn trong mô
CD4T
CD8T
Tế bào B
Lá lách
Hạch bạch huyết hàm dưới
Hạch bạch huyết mạc treo ruột
% tổng số bạch huyết bào
1004
1503
1504

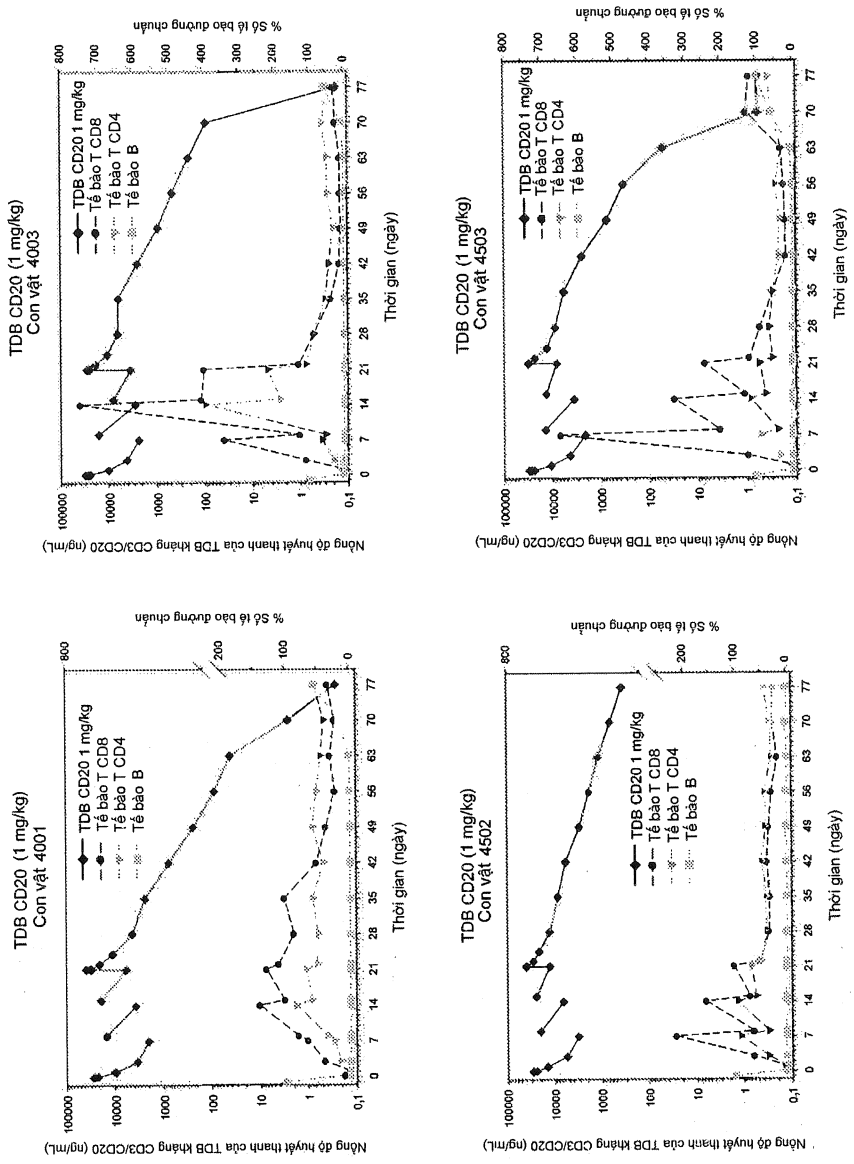
Hình 67D

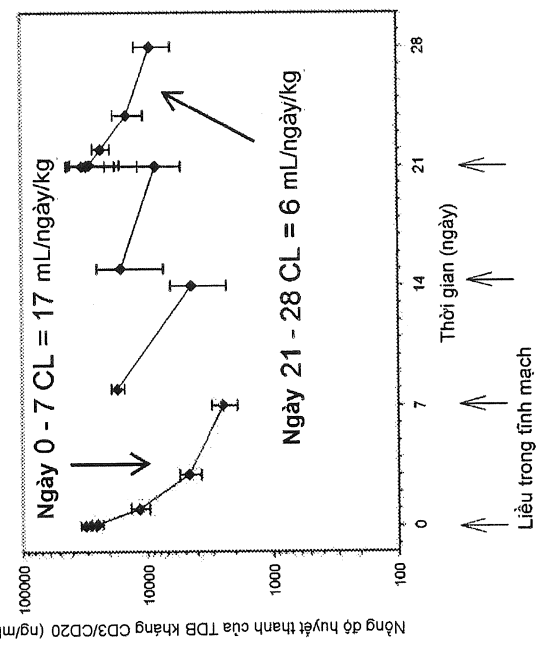




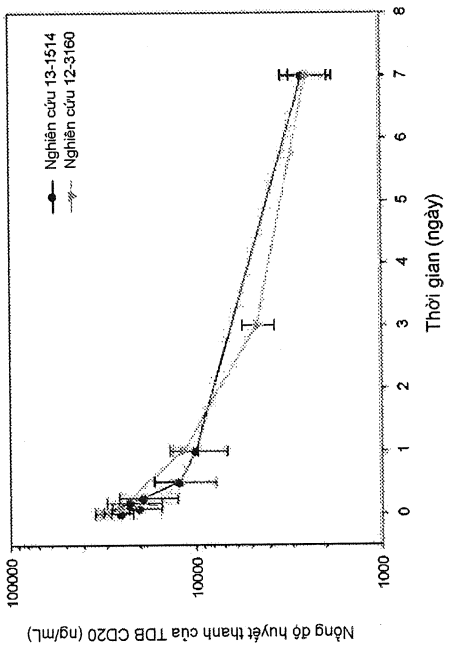
123/169

Hình 68A


TDB CD20 (1 mg/kg)
Con vật 4001
TDB CD20 1 mg/kg
Tế bào T CD8
Tế bào T CD4
Tế bào B
Nồng độ huyết thanh của TDB kháng CD3/CD20 (ng/mL)
% Số tế bào dương chuẩn
Thời gian (ngày)
TDB CD20 (1 mg/kg)
Con vật 4003
TDB CD20 (1 mg/kg)
Con vật 4502
TDB CD20 (1 mg/kg)
Con vật 4503

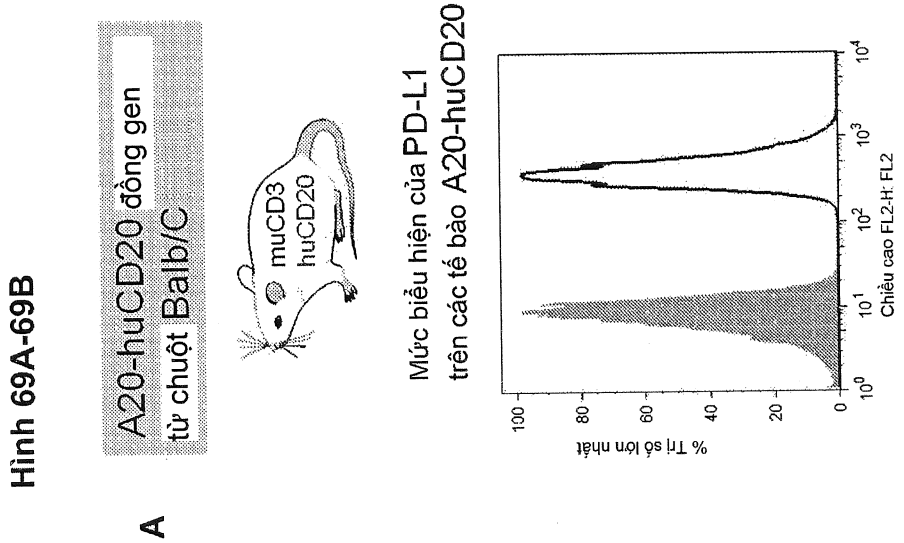


Hình 68B



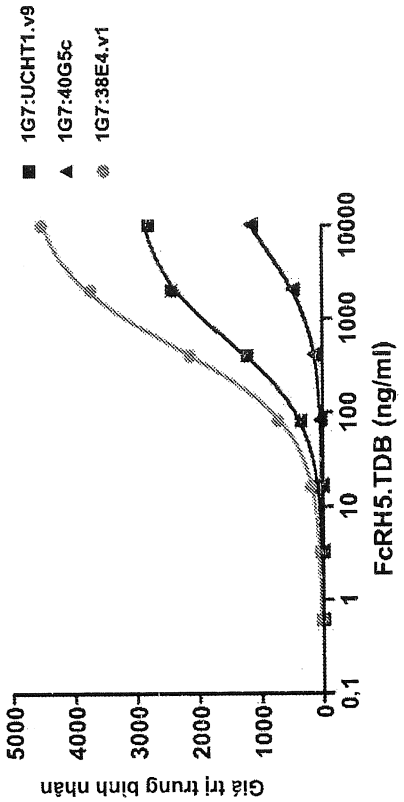
125/169

Hình 69A-69B


A
A20-huCD20 đồng gen
từ chuột Balb/C
muCD3
huCD20
Mức biểu hiện của PD-L1
trên các tế bào A20-huCD20
% Trị số lớn nhất
Chiều cao FL2-H: FL2
B
chất dẫn
TDB CD20 0,5mg/kg
kháng PD-L1 10mg/kg
TDB CD20 + kháng PD-L1
Ngày
D0
D7
D14

Hình 70

Khả năng liên kết vào các tế bào CD8+



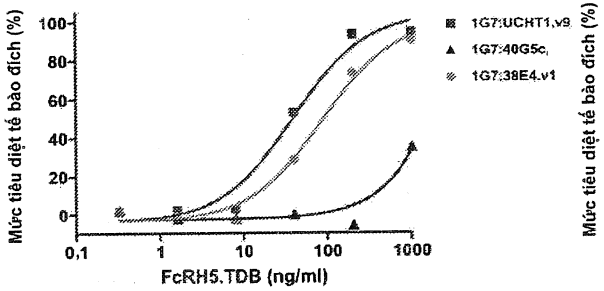
Binding:
38E4.v1 > UCHT1.v9 > 40G5c

Hình 71A-71B

Khả năng tiêu diệt tế bào đích (MOLP-2)

A

Đối tượng cho số 1

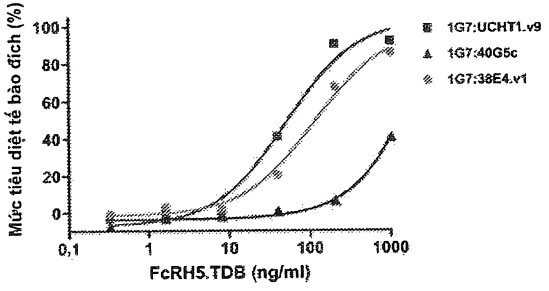


EC50
1G7.UCHT1.v9: 262 pM
1G7.40G5c: không có
1G7:38E4.v1: 576 pM

Khả năng tiêu diệt tế bào đích:
UCHT1.v9 > 38E4.v1 > 40G5c

B

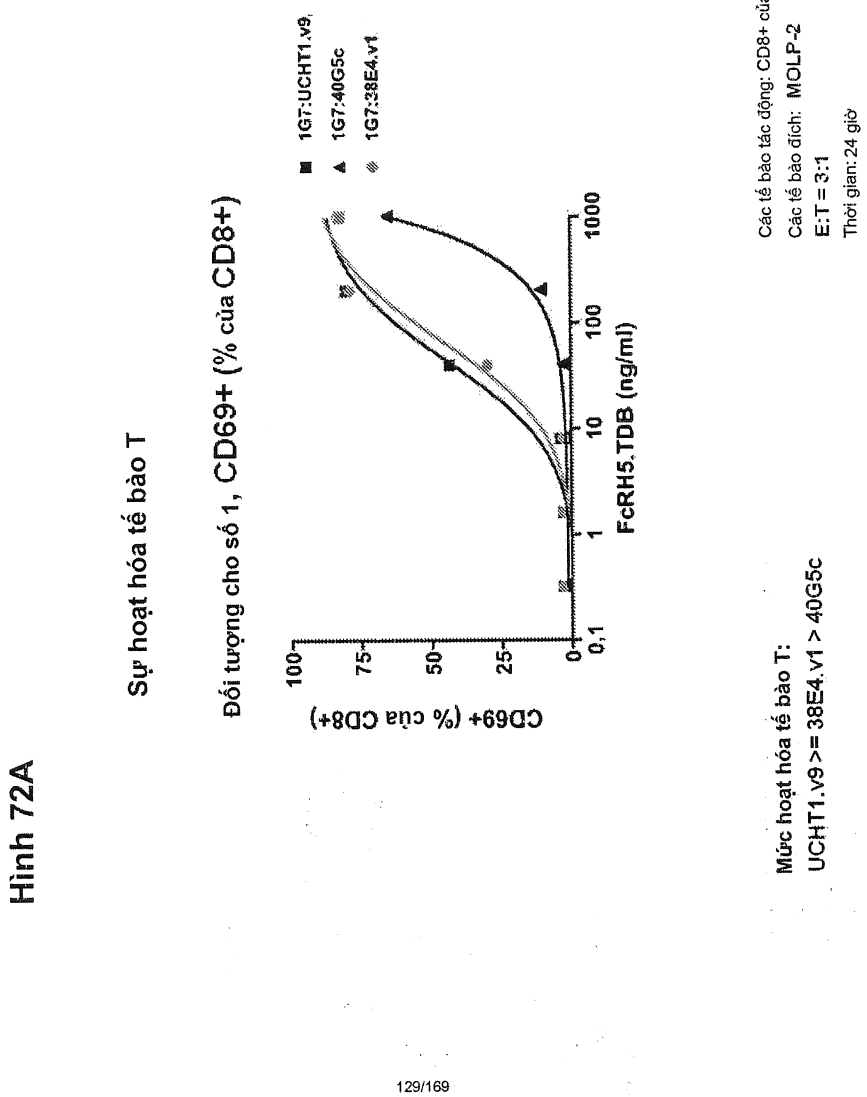
Đối tượng cho số 2



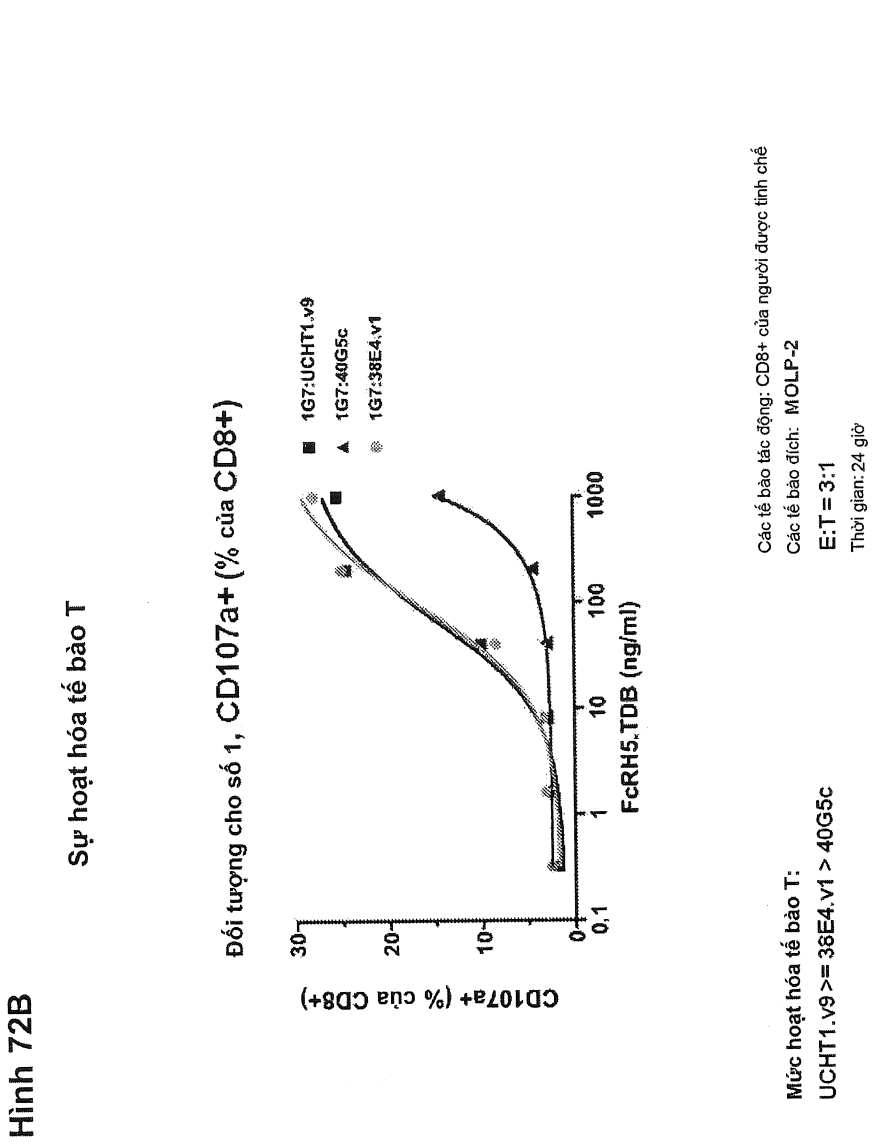
EC50
1G7.UCHT1.v9: 333 pM
1G7.40G5c: không có
1G7:38E4.v1: 734 pM

Các tế bào tác động: CD8+ của người được tinh chế
Các tế bào đích: MOLP-2
E:T = 3:1
Thời gian: 48 giờ

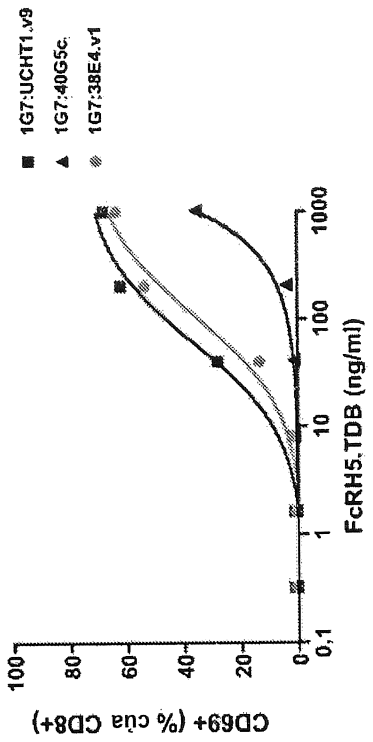
Hình 72A


Sự hoạt hóa tế bào T
Đối tượng cho số 1, CD69+ (% của CD8+)
1G7:UCHT1.v9
1G7:40G5c
1G7:38E4.v1
CD69+ (% của CD8+)
100
75
50
25
0
0,1
1
10
100
1000
FcRH5.TDB (ng/ml)
Các tế bào tác động: CD8+ của người được tinh chế
Các tế bào đích: MOLP-2
E:T = 3:1
Thời gian: 24 giờ
Mức hoạt hóa tế bào T:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

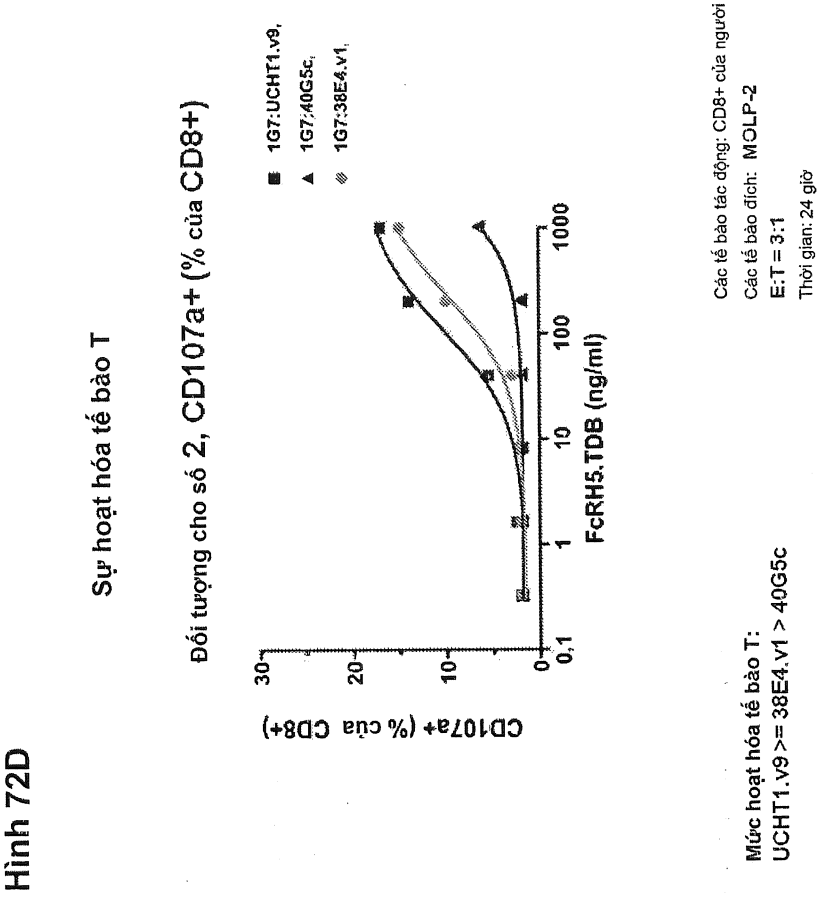
Hình 72B


Sự hoạt hóa tế bào T
Đối tượng cho số 1, CD107a+ (% của CD8+)
1G7:UCHT1.v9
1G7:40G5c
1G7:38E4.v1
CD107a+ (% của CD8+)
30
20
10
0
0,1
1
10
100
1000
FcRH5.TDB (ng/ml)
Các tế bào tác động: CD8+ của người được tinh chế
Các tế bào đích: MOLP-2
E:T = 3:1
Thời gian: 24 giờ
Mức hoạt hóa tế bào T:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

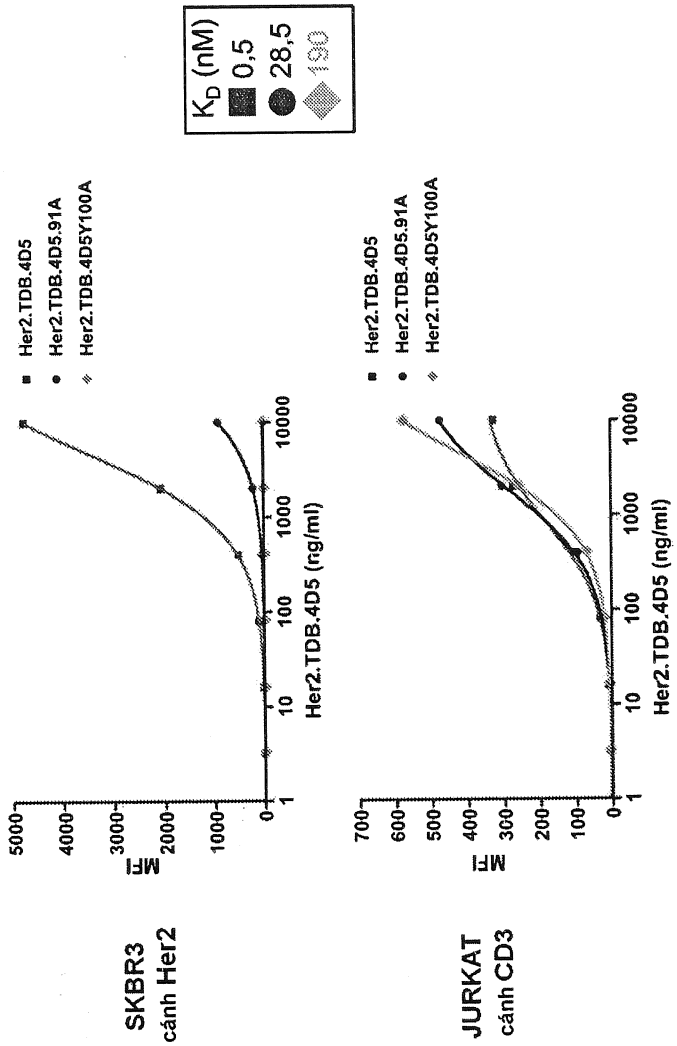
Hình 72C


Sự hoạt hóa tế bào T
Đối tượng cho số 2, CD69+ (% của CD8+)
1G7:UCHT1.v9
1G7:40G5c.
1G7:38E4.v1
CD69+ (% của CD8+)
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
1000
FcRH5.TDB (ng/ml)
Các tế bào tác động: CD8+ của người được tinh chế
Các tế bào đích: MOLP-2
E:T = 3:1
Thời gian: 24 giờ
Mức hoạt hóa tế bào T:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

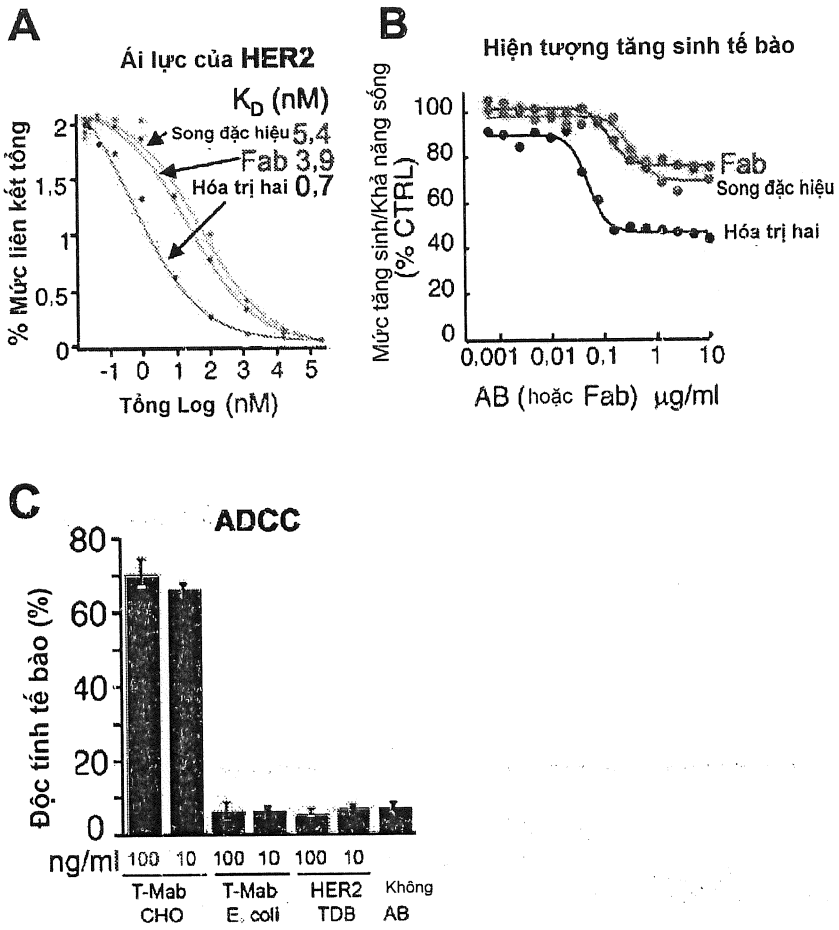
Hình 72D


Sự hoạt hóa tế bào T
Đối tượng cho số 2, CD107a+ (% của CD8+)
1G7:UCHT1.v9,
1G7;40G5c,
1G7:38E4.v1,
CD107a+ (% của CD8+)
30
20
10
0
0,1
1
10
100
1000
FcRH5.TDB (ng/ml)
Các tế bào tác động: CD8+ của người được tinh chế
Các tế bào đích: MOLP-2
E:T = 3:1
Thời gian: 24 giờ
Mức hoạt hóa tế bào T:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

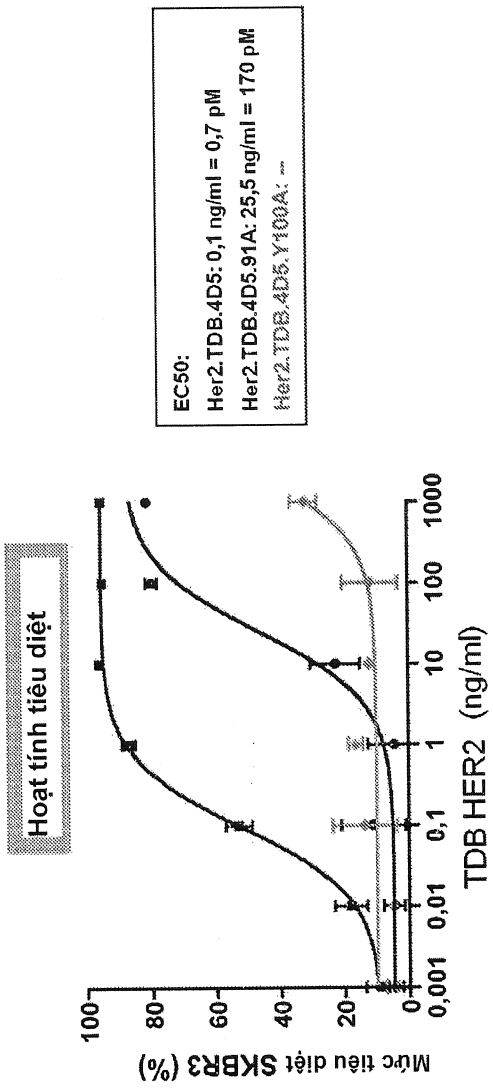
Hình 73


K_D (nM)
0,5
28,5
190
Her2.TDB.4D5
Her2.TDB.4D5.91A
Her2.TDB.4D5Y100A
MFI
Her2.TDB.4D5 (ng/ml)
SKBR3
cánh Her2
JURKAT
cánh CD3

Hình 74A-74C

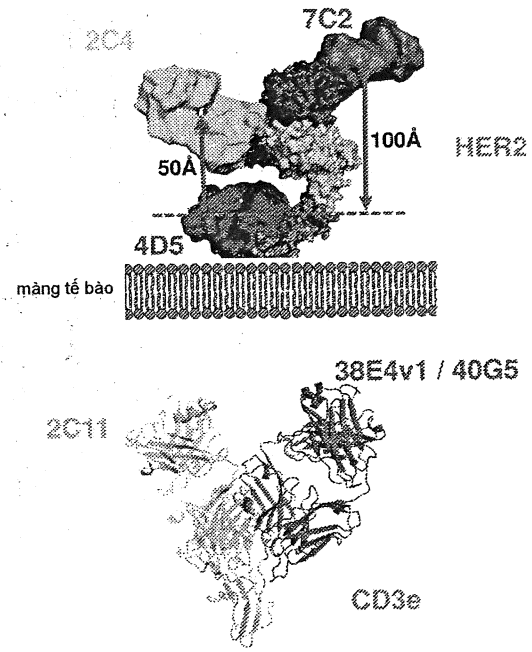

A
Ái lực của HER2
K_D (nM)
Song đặc hiệu 5,4
Fab 3,9
Hóa trị hai 0,7
% Mức liên kết tổng
Tổng Log (nM)
B
Hiện tượng tăng sinh tế bào
Mức tăng sinh/Khả năng sống (% CTRL)
Fab
Song đặc hiệu
Hóa trị hai
AB (hoặc Fab) µg/ml
C
ADCC
Độc tính tế bào (%)
ng/ml
T-Mab CHO
T-Mab E. coli
HER2 TDB
Không AB

Hình 75


Hoạt tính tiêu diệt
EC50:
Her2.TDB.4D5: 0,1 ng/ml = 0,7 pM
Her2.TDB.4D5.91A: 25,5 ng/ml = 170 pM
Her2.TDB.4D5.Y100A: --
Mức tiêu diệt SKBR3 (%)
100
80
60
40
20
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
TDB HER2 (ng/ml)

Hình 76A-76B

A

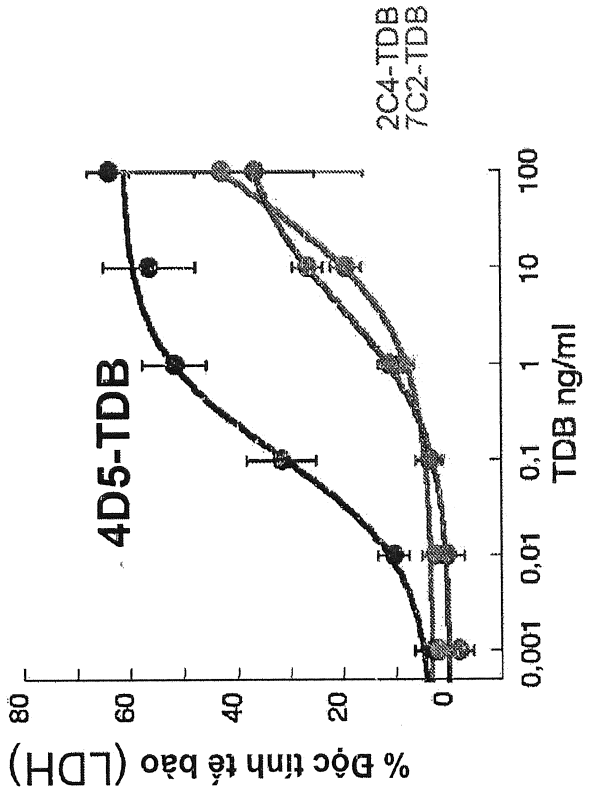


B

Cánh HER2	K_D hóa trị một (biacore)
4D5	0,4 nM
2C4	2,0 nM
7C2	1,7 nM

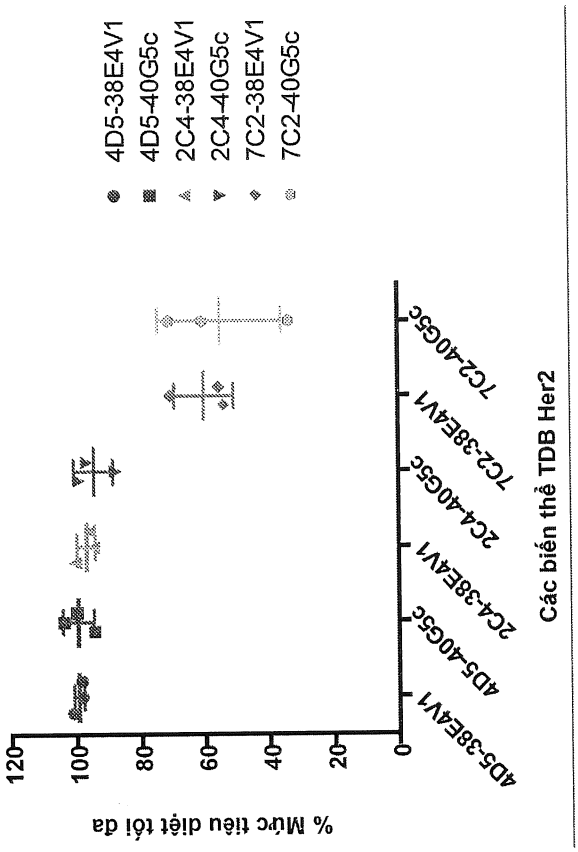
Cánh CD3	K_D hóa trị một (biacore)
38E4v1	1,3 nM
40G5c	51 nM
2C11*	22 nM

*đặc hiệu với chuột, được sử dụng làm chất thay thế hiệu quả in vivo



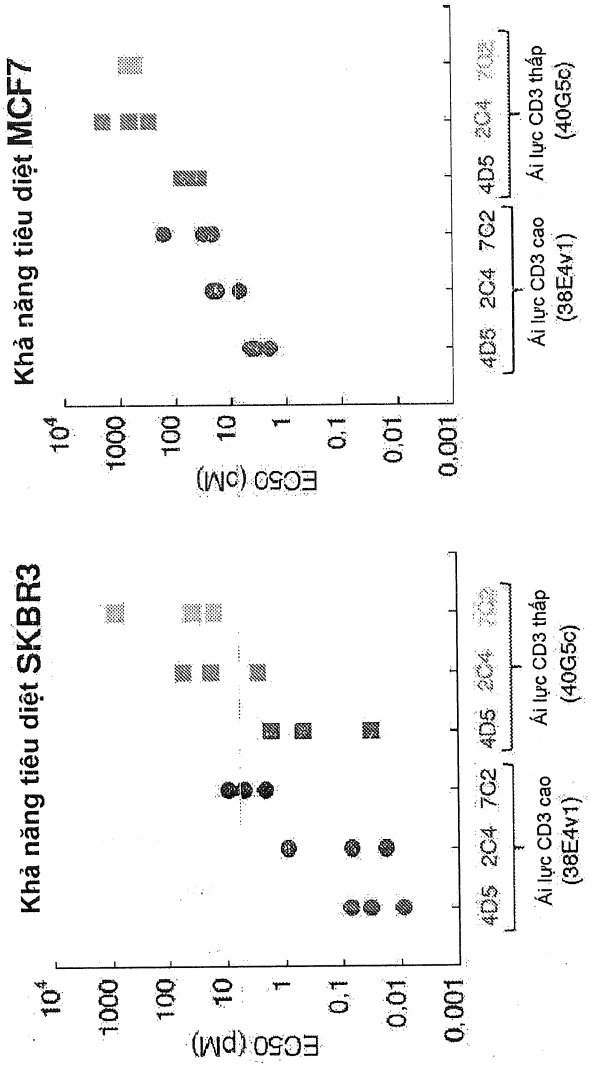
Hình 76C

137/169

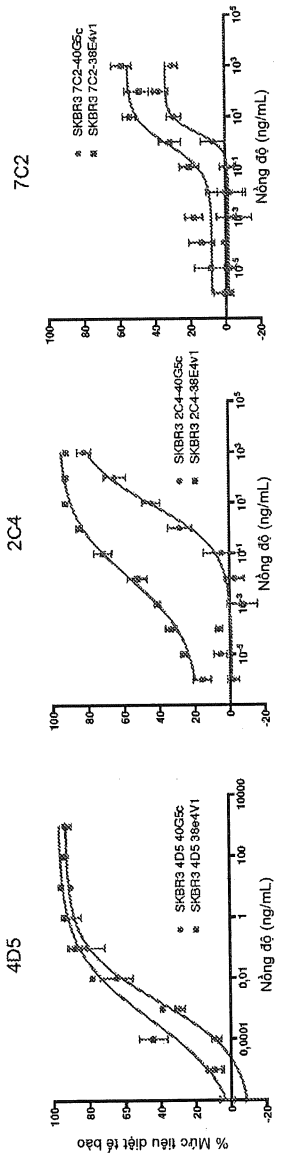

Khả năng tiêu diệt tối đa SKBR3
4D5-38E4V1
4D5-40G5c
2C4-38E4V1
2C4-40G5c
7C2-38E4V1
7C2-40G5c
% Mức tiêu diệt tối đa
120
100
80
60
40
20
0
4D5-38E4V1
4D5-40G5c
2C4-38E4V1
2C4-40G5c
7C2-38E4V1
7C2-40G5c
Các biến thể TDB Her2

Hình 77

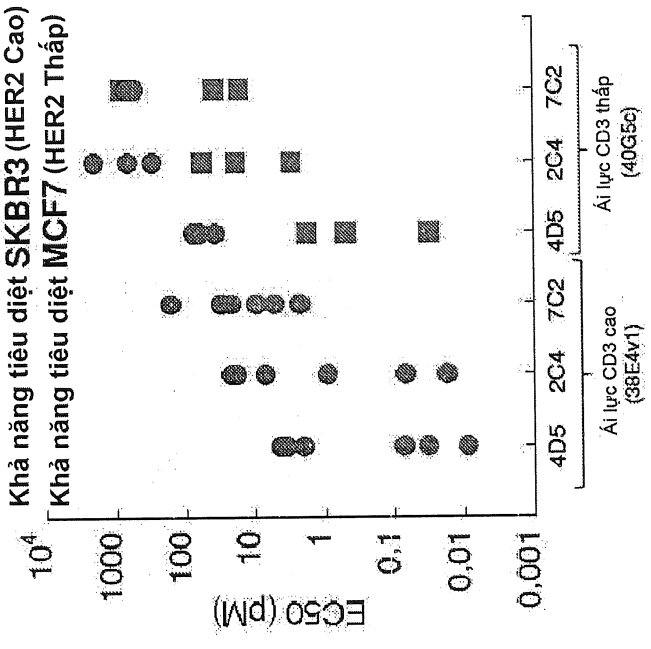
Hình 78


Khả năng tiêu diệt SKBR3
EC50 (pM)
10^4
1000
100
10
1
0,1
0,01
0,001
4D5 2C4 7C2
Ái lực CD3 cao (38E4v1)
4D5 2C4 7C2
Ái lực CD3 thấp (40G5c)
Khả năng tiêu diệt MCF7
EC50 (pM)
10^4
1000
100
10
1
0,1
0,01
0,001
4D5 2C4 7C2
Ái lực CD3 cao (38E4v1)
4D5 2C4 7C2
Ái lực CD3 thấp (40G5c)

Hình 79


4D5
2C4
7C2
% Mức tiêu diệt tế bào
Nồng độ (ng/mL)
SKBR3 4D5 40G5c
SKBR3 4D5 38e4V1
SKBR3 2C4-40G5c
SKBR3 2C4-38E4V1
SKBR3 7C2-40G5c
SKBR3 7C2-38E4V1

Hình 80



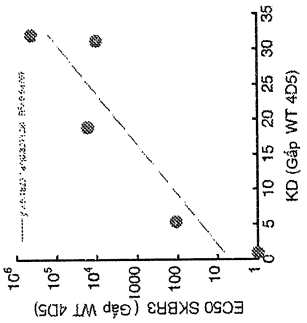
EC_{50} MCF7 / EC_{50} SKBR3

xHER2	xCD3	Expt1	Expt2	Expt3
4D5	38E4v1	46	225	128
2C4	38E4v1	406	311	20
7C2	38E4v1	10	6	17
4D5	40G5c	1154	126	42
2C4	40G5c	100	11	110
7C2	40G5c	26	42	0

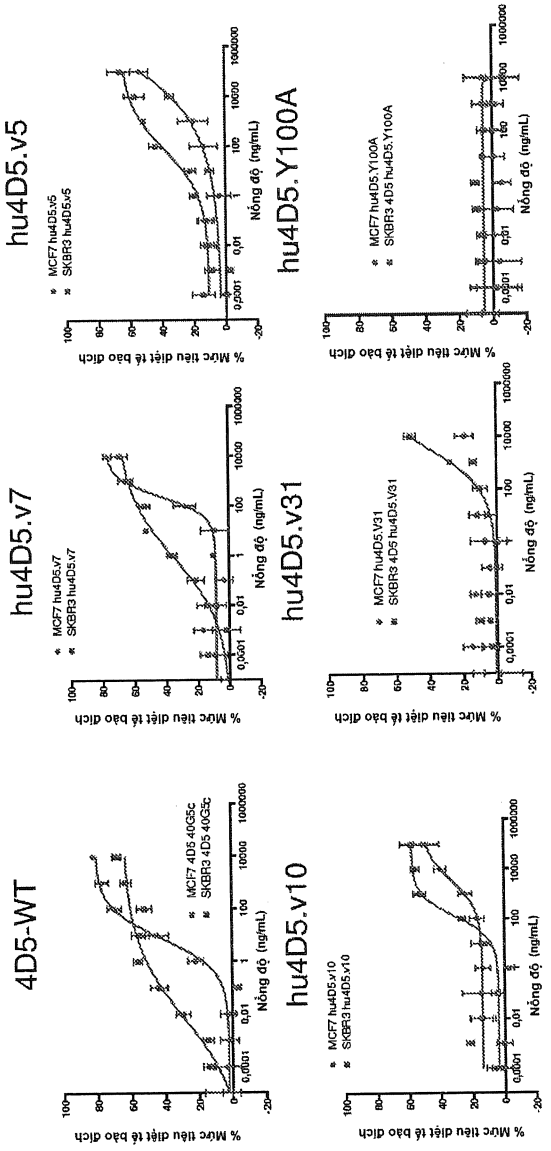
Hình 81

Biến thể	EC50 SKBR3 ng/mL	KD HER2 (nM)	Số lần gấp KD	Số lần gấp EC50 SKBR3
4D5:4OG5c	0,007577	0,5	1	1
hu4D5.v7	0,8575	2,7	5,4	113
hu4D5.v5	75,01	15,6	31,2	9900
hu4D5.v10	127,4	9,4	18,8	16814
hu4D5.v31	3202	16	32,0	422595
hu4D5.Y100A	>10K	60	120,0	

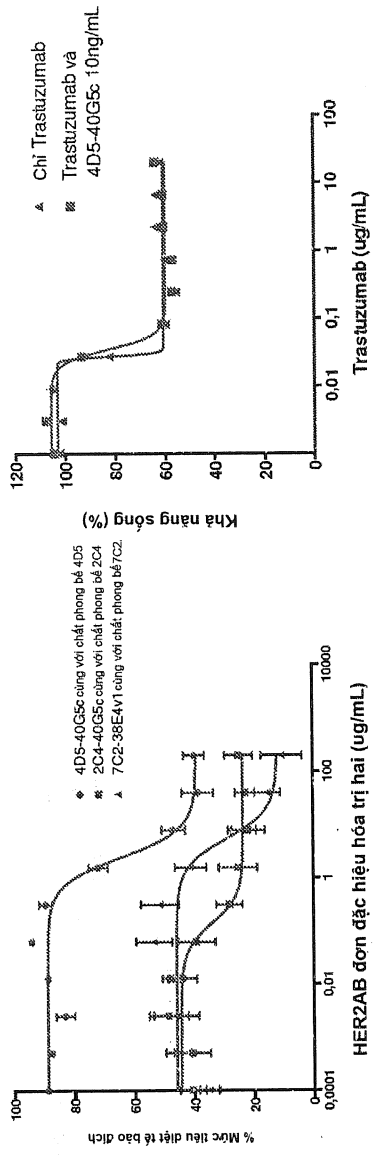
Độ chênh lệch số lần gấp so với WT 4D5



Hình 82

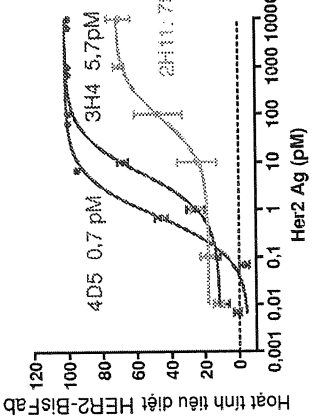

4D5-WT
hu4D5.v5
hu4D5.v7
hu4D5.v31
hu4D5.Y100A
hu4D5.v10
MCF7 4D5 40G5c
SKBR3 4D5 40G5c
MCF7 hu4D5.v5
SKBR3 hu4D5.v5
MCF7 hu4D5.v7
SKBR3 hu4D5.v7
MCF7 hu4D5.V31
SKBR3 4D5 hu4D5.V31
MCF7 hu4D5.Y100A
SKBR3 4D5 hu4D5.Y100A
MCF7 hu4D5.v10
SKBR3 hu4D5.v10
% Mức tiêu diệt tế bào đích
Nồng độ (ng/mL)

Hình 83

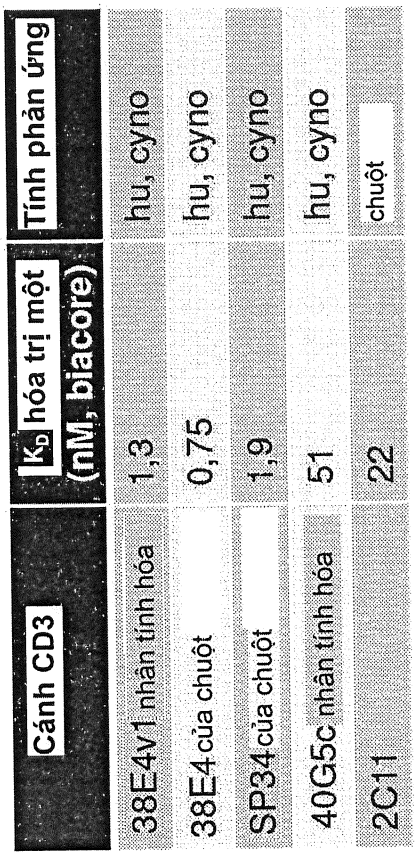

Chỉ Trastuzumab
Trastuzumab và 4D5-40G5c 10ng/mL
Khả năng sống (%)
Trastuzumab (ug/mL)
4D5-40G5c cùng với chất phong bế 4D5
2C4-40G5c cùng với chất phong bế 2C4
7C2-38E4v1 cùng với chất phong bế 7C2
% Mức tiêu diệt tế bào đích
HER2AB đơn đặc hiệu hóa trị hai (ug/mL)

Hình 84

Dòng thuần	ELISA*	IP*	FACS*	MIÊN	Epitop**	Được kiểm tra là song đặc hiệu	Phong bế bằng 4D5	Lưu ý
2C4	+++	++	+++	2	22-584	Y	N	Hoạt tính trung bình
2H11	+	++	++	4	529-645	Y	Y	Hoạt tính thấp
3E8	+	+++	+++	4	512-625	N	Y	
3H4	+	+	+	4	541-599	Y	Y	Hoạt tính cao
4D5	++	++	+++	4	561-625	Y	Y	Hoạt tính cao
5B8	+	++	+	?		Y	N	Hoạt tính thấp
6E9	++	+	âm tính	?		N		FACS âm tính
7C2	++	++	+++	1	22-53	Y	N	Hoạt tính thấp
7F3	+++	+++	+++	1	22-53	N	N	Miền 1



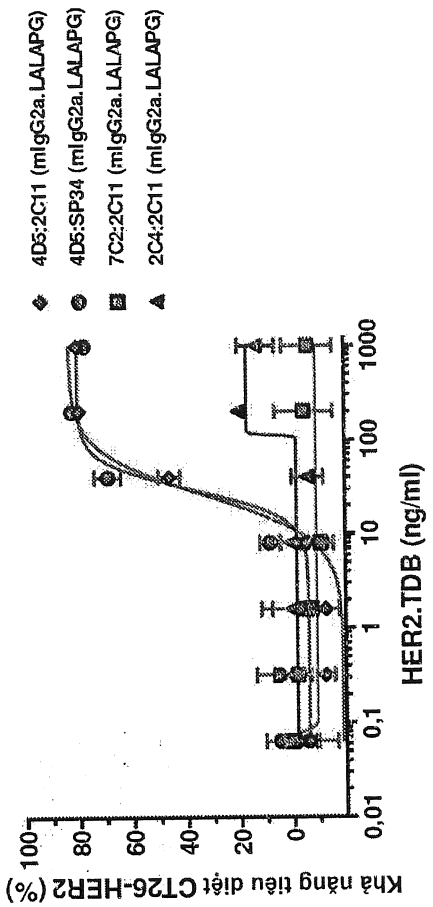
Hình 85



Cánh CD3	K_D hóa trị một (nM, biacore)	Tính phản ứng
38E4v1 nhân tính hóa	1,3	hu, cyno
38E4 của chuột	0,75	hu, cyno
SP34 của chuột	1,9	hu, cyno
40G5c nhân tính hóa	51	hu, cyno
2C11	22	chuột

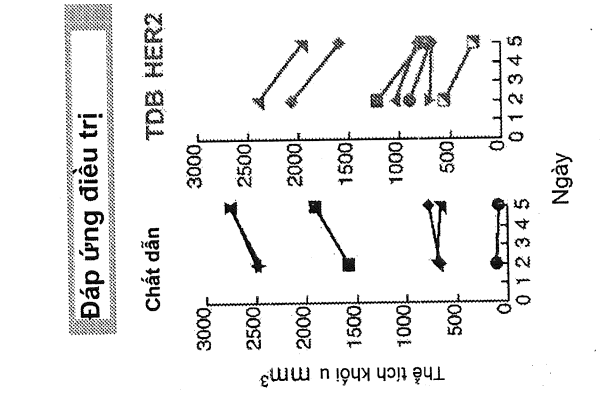
146/169

Hình 86

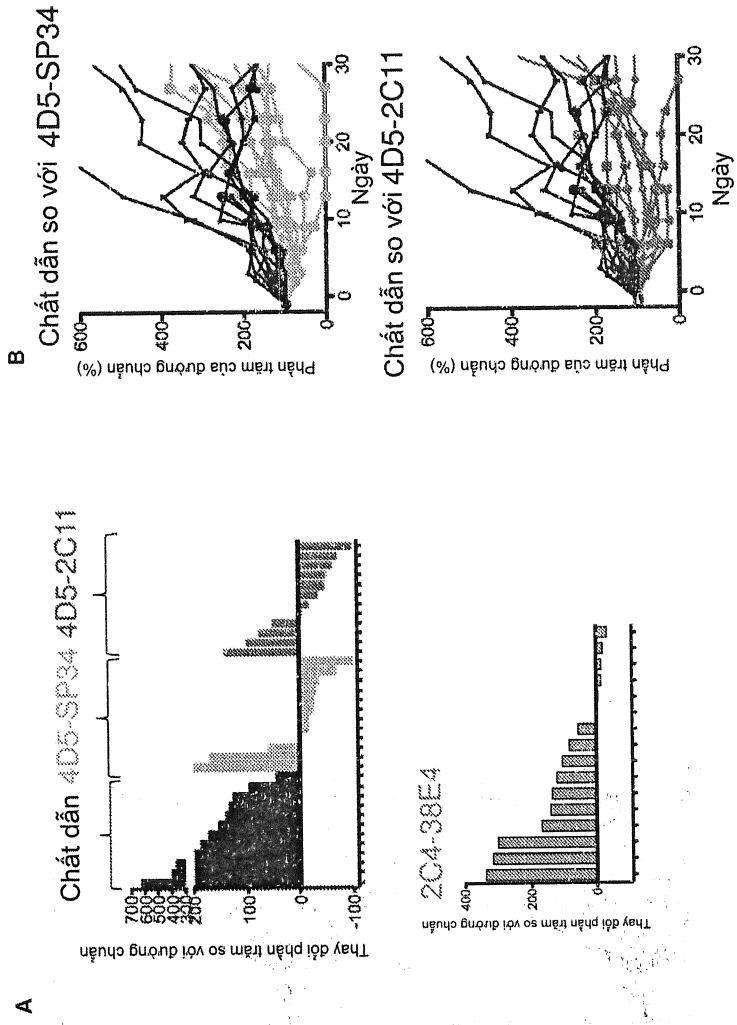


147/169

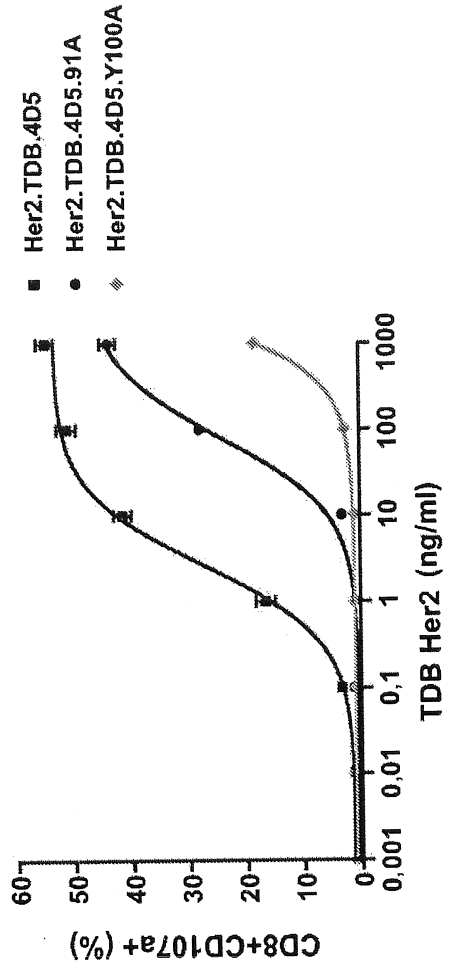
Hình 87A-87B


A
Đáp ứng điều trị
Chất dẫn
TDB HER2
Thể tích khối u mm3
Ngày
B
Tác động của TDB HER2 lên TIL
CD45+
p=0,01
CD8+
0,0002
CD8+IFNg+
0,003
CD4+
CD45+(% số tế bào sống)
CD8+ (% số tế bào CD45+)
IFNg+ (% số tế bào CD8+)
CD4+ (% số tế bào CD45+)

Hình 88A-88B


A
Chất dẫn 4D5-SP34 4D5-2C11
Thay đổi phần trăm so với đường chuẩn
700
600
500
400
300
200
100
0
-100
2C4-38E4
Thay đổi phần trăm so với đường chuẩn
400
200
0
B
Chất dẫn so với 4D5-SP34
Phần trăm của đường chuẩn (%)
600
400
200
0
0
10
20
30
Ngày
Chất dẫn so với 4D5-2C11
Phần trăm của đường chuẩn (%)
600
400
200
0
0
10
20
30
Ngày

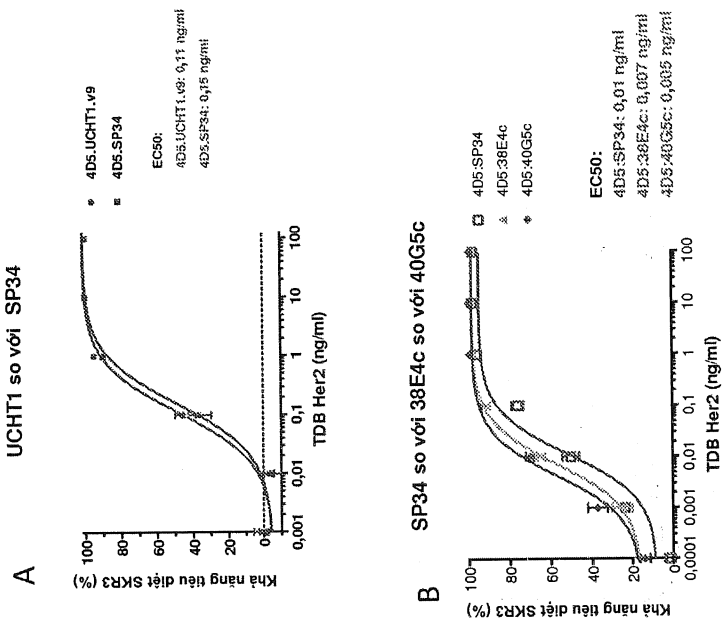
Hình 89



Các tế bào tác động: Các tế bào T CD8+
Các tế bào đích: SKBR3
Tỷ lệ E:T = 3:1
Thời gian: 24 giờ

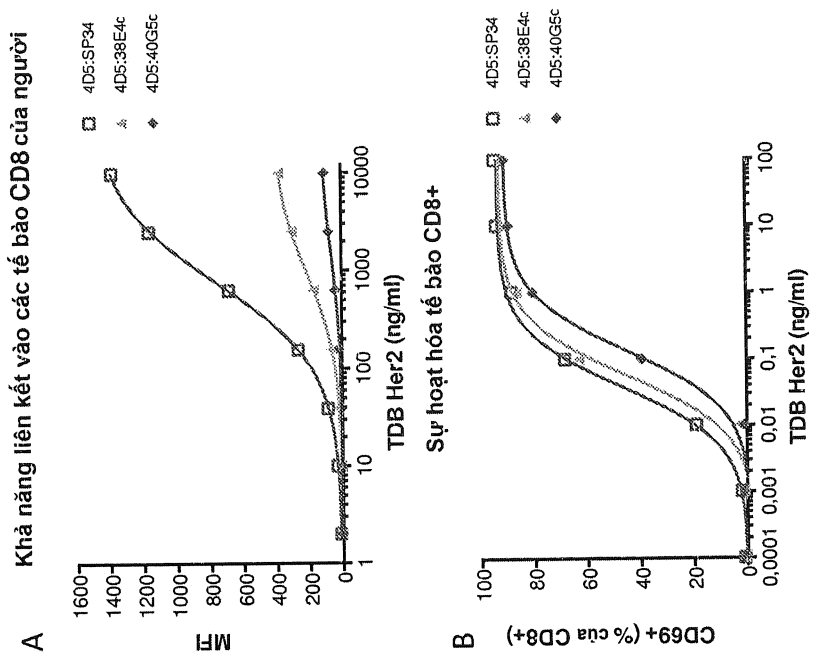
150/169

Hình 90A-90C

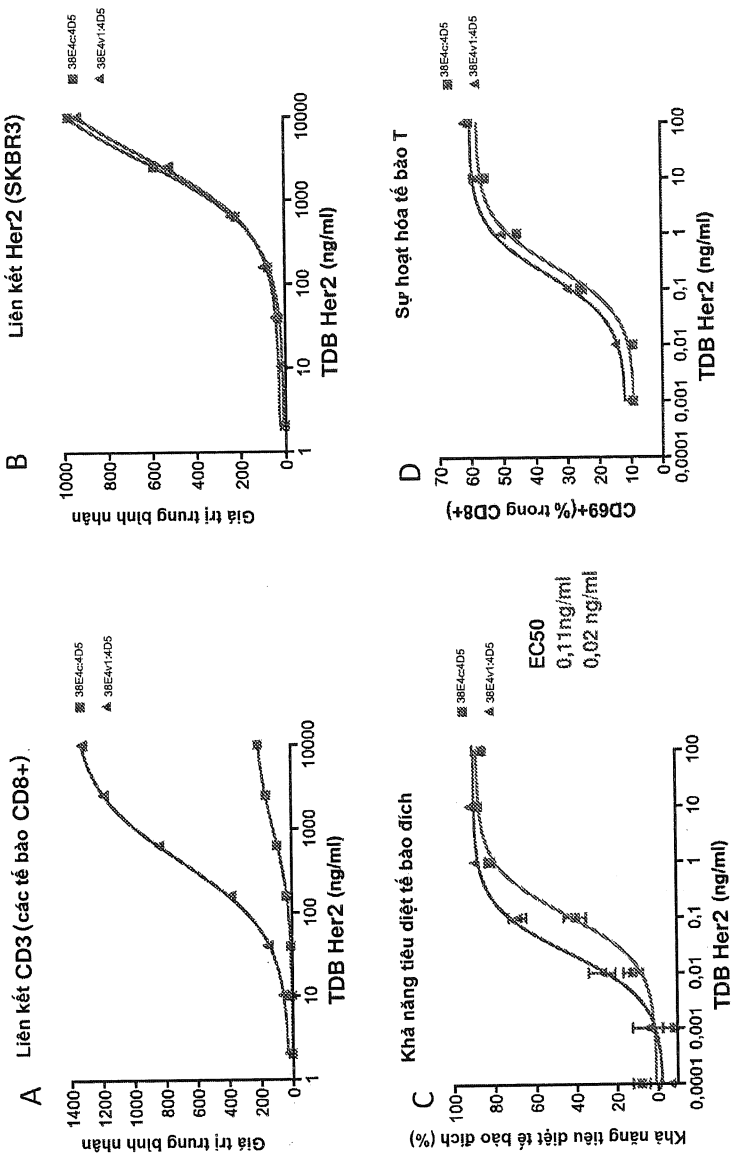


151/169

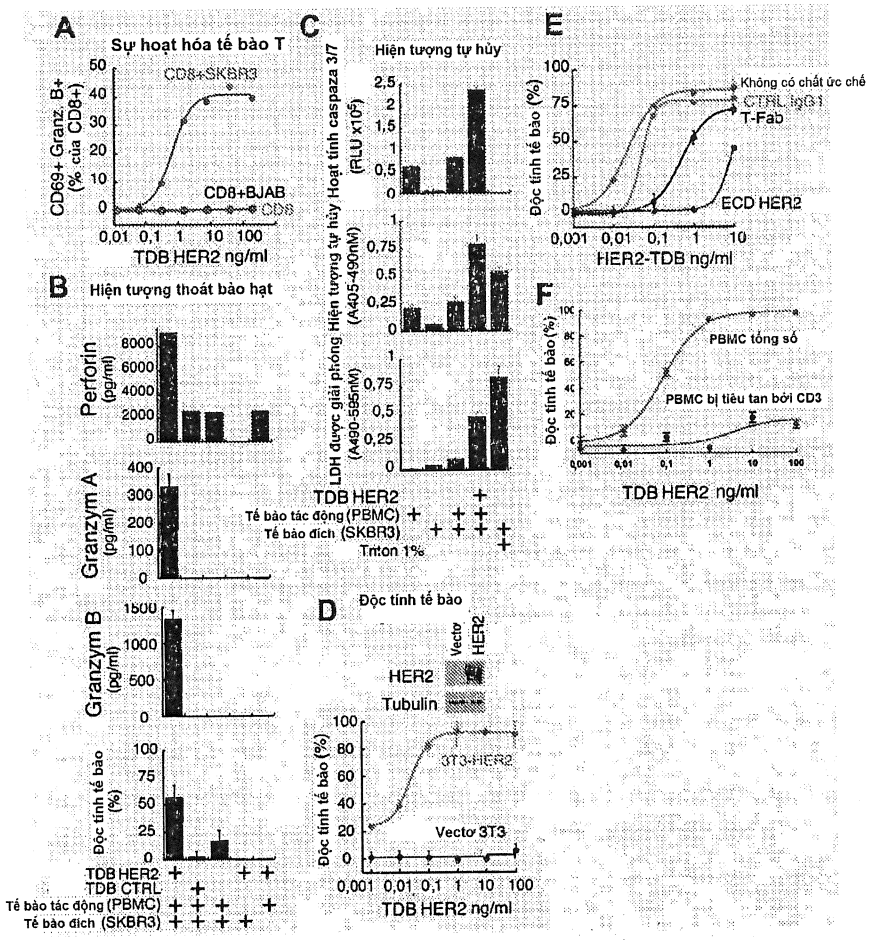
Hình 91A-91B


A
Khả năng liên kết vào các tế bào CD8 của người
MFI
TDB Her2 (ng/ml)
4D5:SP34
4D5:38E4c
4D5:40G5c
B
Sự hoạt hóa tế bào CD8+
CD69+ (% của CD8+)
TDB Her2 (ng/ml)

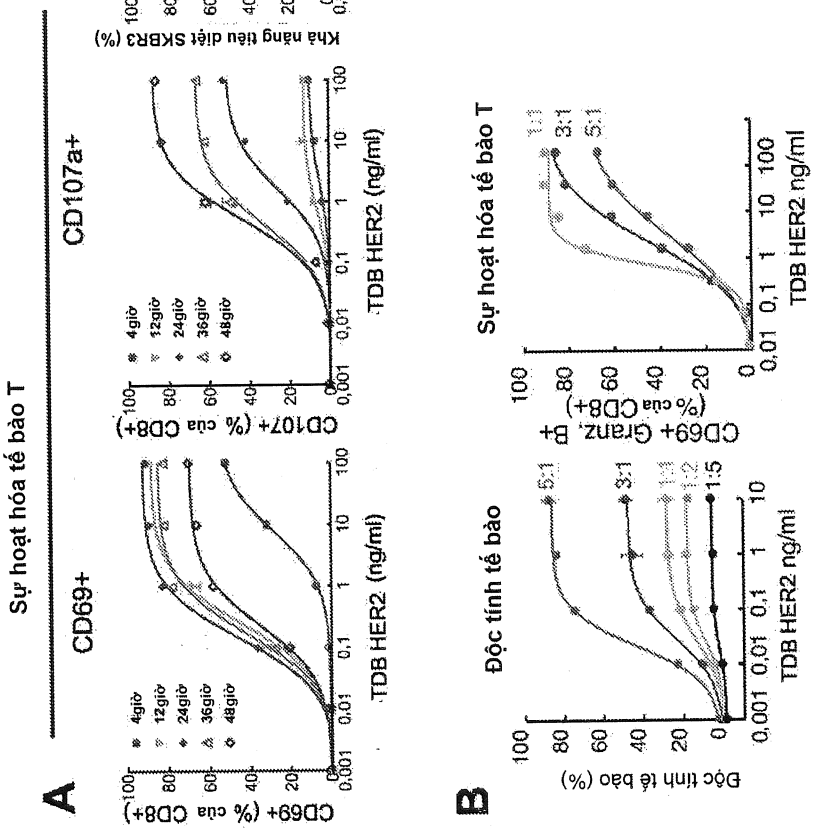
Hình 92A-92D


A
Liên kết CD3 (các tế bào CD8+)
Giá trị trung bình nhân
TDB Her2 (ng/ml)
38E4c4D5
38E4v1:4D5
B
Liên kết Her2 (SKBR3)
Giá trị trung bình nhân
TDB Her2 (ng/ml)
C
Khả năng tiêu diệt tế bào đích
Khả năng tiêu diệt tế bào đích (%)
EC50
0,11ng/ml
0,02 ng/ml
D
Sự hoạt hóa tế bào T
CD69+(% trong CD8+)

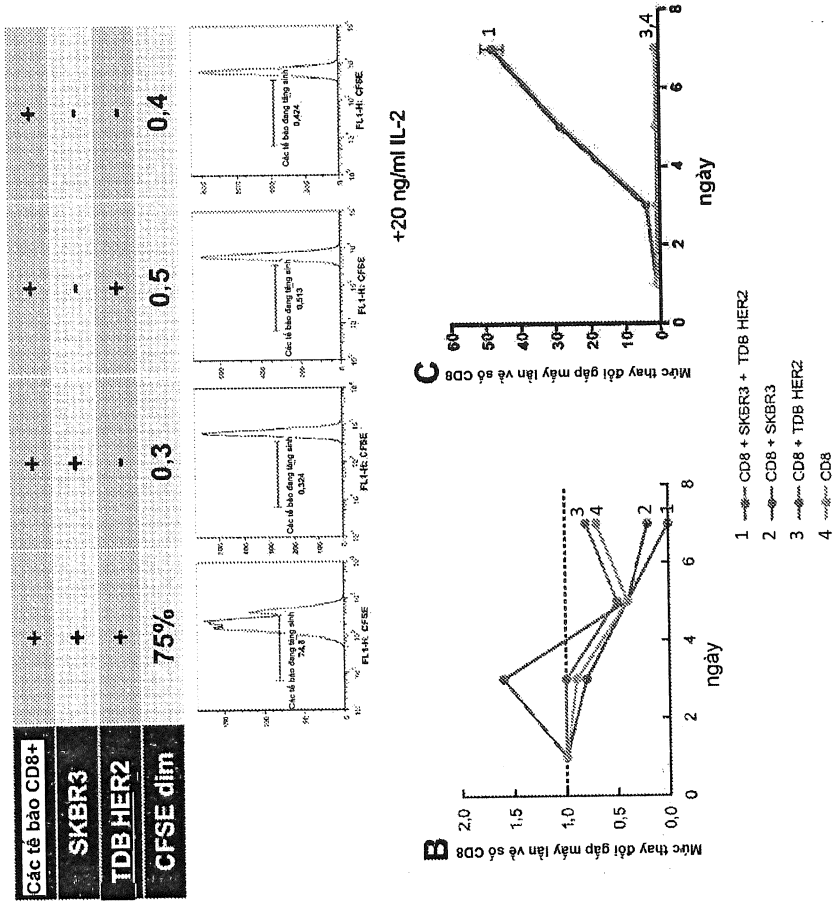
Hình 93A-93F


A
Sự hoạt hóa tế bào T
CD8+SKBR3
CD8+BJAB
CD69+ Granz. B+ (% của CD8+)
TDB HER2 ng/ml
B
Hiện tượng thoát bào hạt
Perforin (pg/ml)
Granzym A (pg/ml)
Granzym B (pg/ml)
Độc tính tế bào (%)
TDB HER2
TDB CTRL
Tế bào tác động (PBMC)
Tế bào đích (SKBR3)
C
Hiện tượng tự hủy
Hoạt tính caspaza 3/7 (RLU x10⁵)
Hiện tượng tự hủy LDH được giải phóng (A490-595nM)
(A405-490nM)
TDB HER2
Tế bào tác động (PBMC)
Tế bào đích (SKBR3)
Triton 1%
D
Độc tính tế bào
Vecto
HER2
HER2
Tubulin
3T3-HER2
Vecto 3T3
Độc tính tế bào (%)
TDB HER2 ng/ml
E
Không có chất ức chế
CTRL IgG1
T-Fab
ECD HER2
Độc tính tế bào (%)
HER2-TDB ng/ml
F
PBMC tổng số
PBMC bị tiêu tan bởi CD3
Độc tính tế bào (%)
TDB HER2 ng/ml

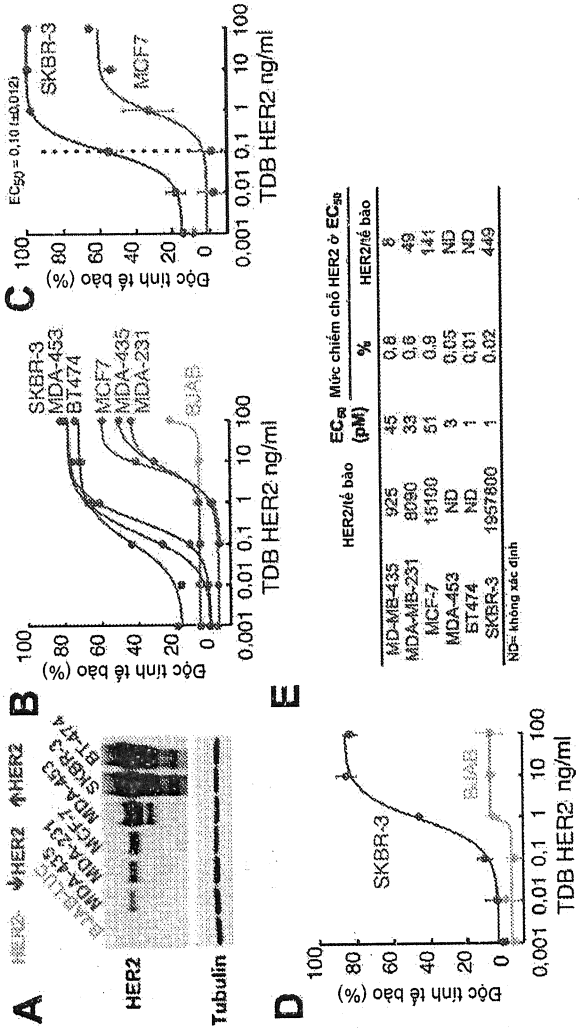
Hình 94A-94B


A
Sự hoạt hóa tế bào T
CD69+
CD107a+
Độc tính tế bào
CD69+ (% của CD8+)
CD107+ (% của CD8+)
Khả năng tiêu diệt SKBR3 (%)
TDB HER2 (ng/ml)
4giờ
12giờ
24giờ
36giờ
48giờ
B
Độc tính tế bào
Sự hoạt hóa tế bào T
Độc tính tế bào (%)
CD69+ Granz. B+ (% của CD8+)
TDB HER2 ng/ml
5:1
3:1
1:1
1:2
1:5

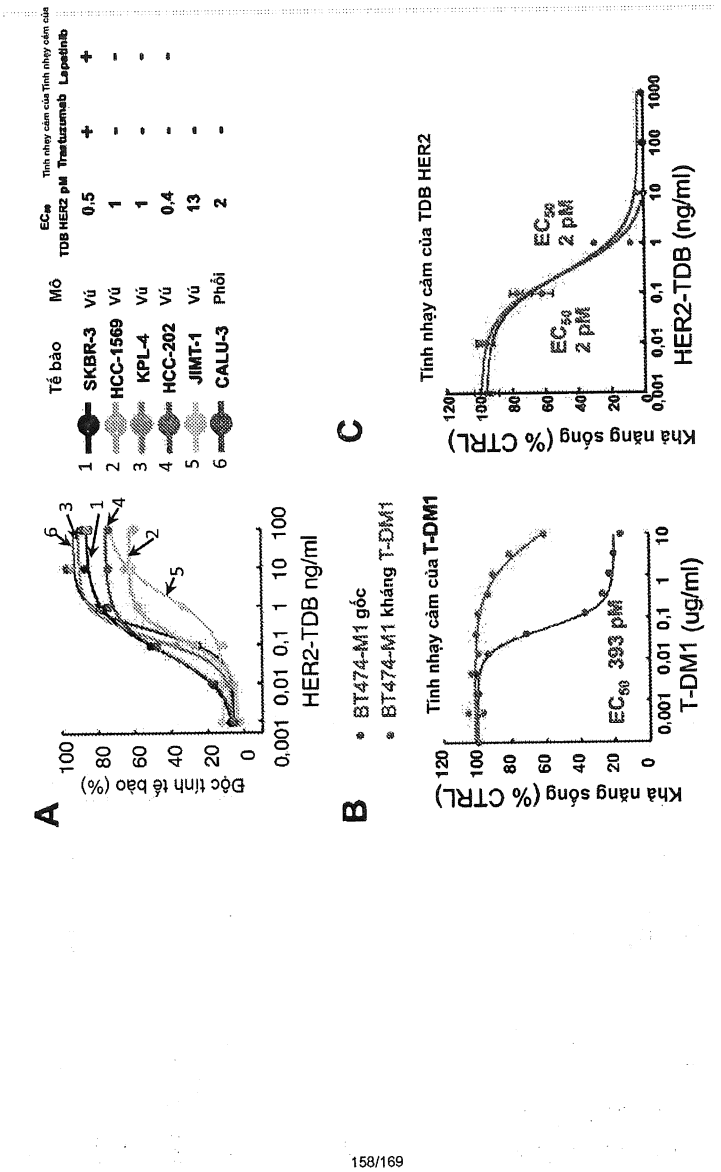
Hình 95A-95C

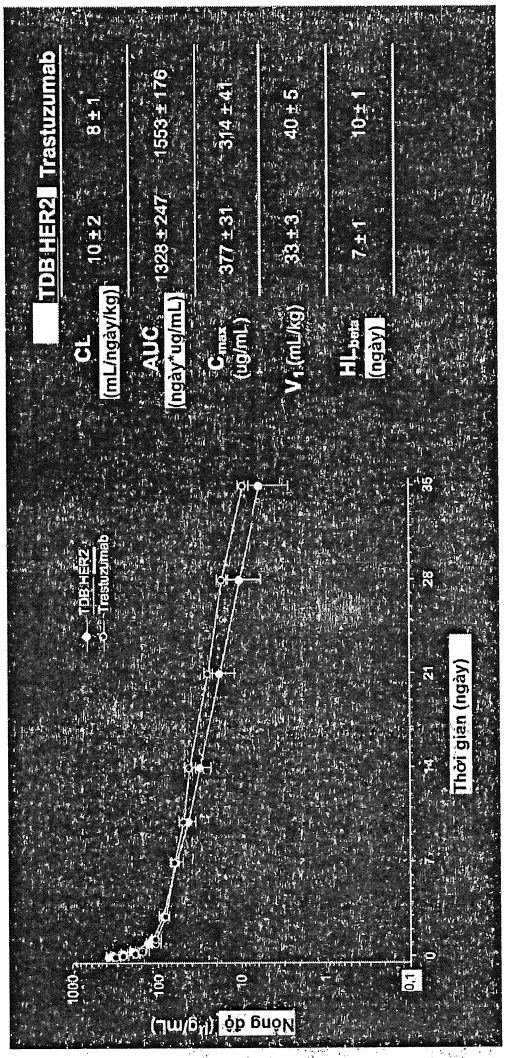

A
Các tế bào CD8+
SKBR3
TDB HER2
CFSE dim
75%
0,3
0,5
0,4
B
Mức thay đổi gấp mấy lần về số CD8
ngày
C
+20 ng/ml IL-2
Mức thay đổi gấp mấy lần về số CD8
ngày
1 CD8 + SKBR3 + TDB HER2
2 CD8 + SKBR3
3 CD8 + TDB HER2
4 CD8

Hình 96A-96E


A
HER2
HER2
HER2
Tubulin
MDA-435
MCF-7
SKBR-3
BT-474
B
Độc tính tế bào (%)
TDB HER2 ng/ml
SKBR-3
MDA-453
BT474
MCF7
MDA-435
MDA-231
BJAB
C
EC50 = 0,10 (±0,012)
SKBR-3
MCF7
D
SKBR-3
BJAB
E
HER2/tế bào
EC50 (pM)
Mức chiếm chỗ HER2 ở EC50
%
HER2/tế bào
MD-MB-435 925 45 0,8 8
MDA-MB-231 8090 33 0,6 49
MCF-7 15100 51 0,9 141
MDA-453 ND 3 0,05 ND
BT474 ND 1 0,01 ND
SKBR-3 1957800 1 0,02 449
ND= không xác định

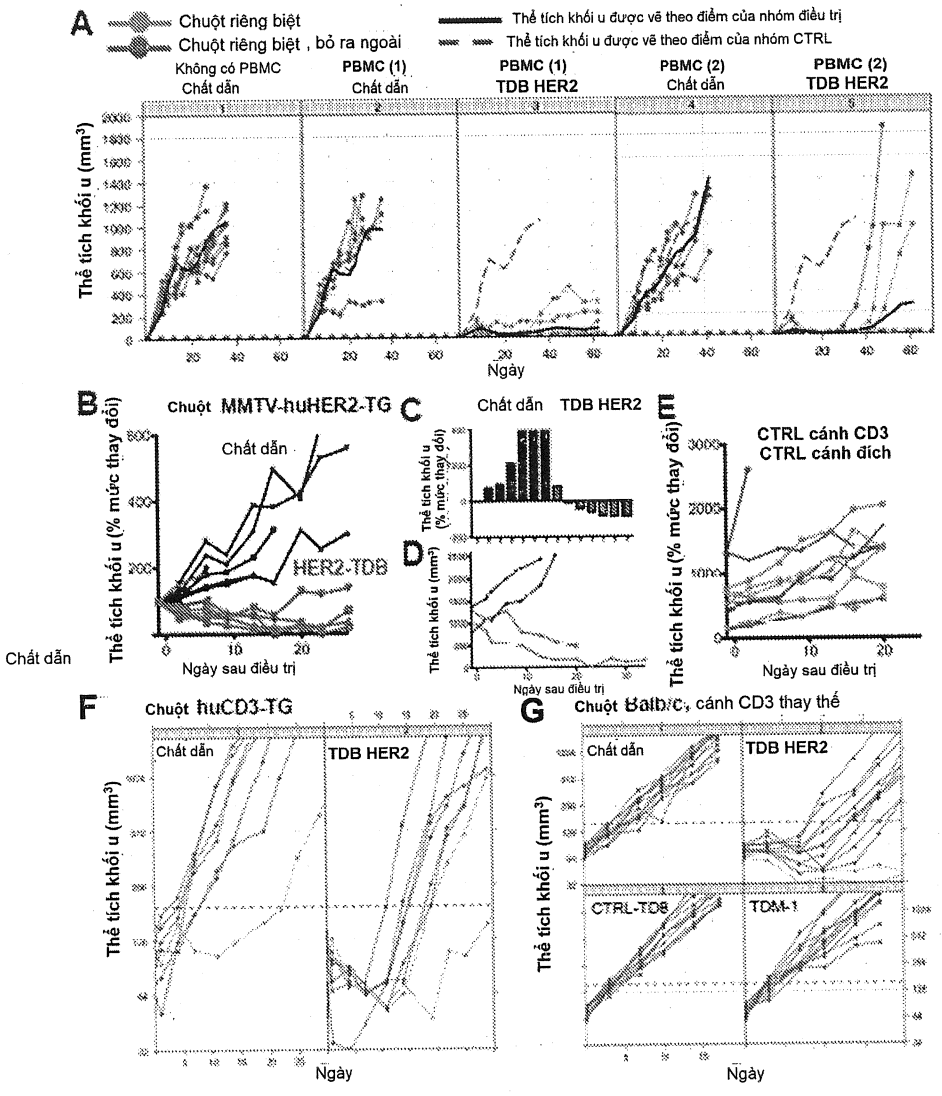
Hình 97A-97C


A
Độc tính tế bào (%)
HER2-TDB ng/ml
Tế bào
Mô
EC50 TDB HER2 pM
Tính nhạy cảm của Trastuzumab
Tính nhạy cảm của Lapatinib
1 SKBR-3 Vú 0,5 + +
2 HCC-1569 Vú 1 - -
3 KPL-4 Vú 1 - -
4 HCC-202 Vú 0,4 - -
5 JIMT-1 Vú 13 - -
6 CALU-3 Phổi 2 - -
B
BT474-M1 gốc
BT474-M1 kháng T-DM1
Tính nhạy cảm của T-DM1
Khả năng sống (% CTRL)
EC50 393 pM
T-DM1 (ug/ml)
C
Tính nhạy cảm của TDB HER2
EC50 2 pM
EC50 2 pM
Khả năng sống (% CTRL)
HER2-TDB (ng/ml)


TDB HER2
Trastuzumab
CL (mL/ngày/kg)
10 ± 2
8 ± 1
AUC (ngày*ug/mL)
1328 ± 247
1553 ± 176
C_{max} (ug/mL)
377 ± 31
314 ± 41
V_1 (mL/kg)
33 ± 3
40 ± 5
HL_{beta} (ngày)
7 ± 1
10 ± 1
TDB HER2
Trastuzumab
Nồng độ (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
7
14
21
28
86
Thời gian (ngày)

Hình 98

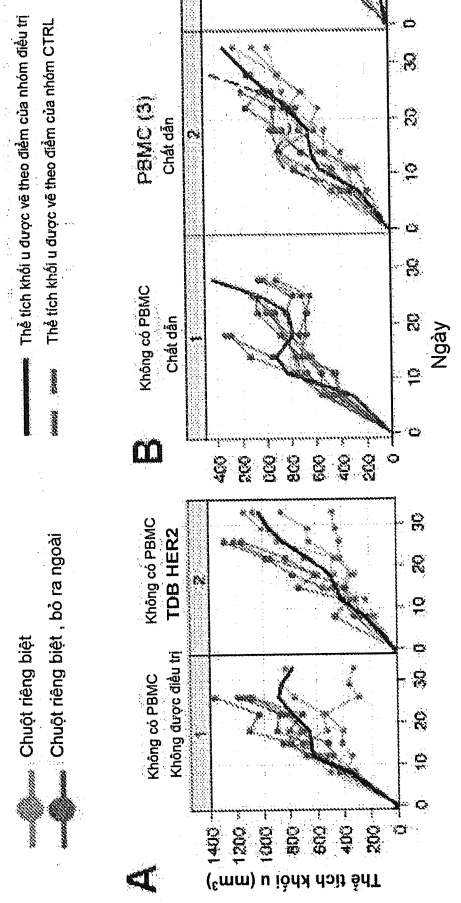
Hình 99A-99G



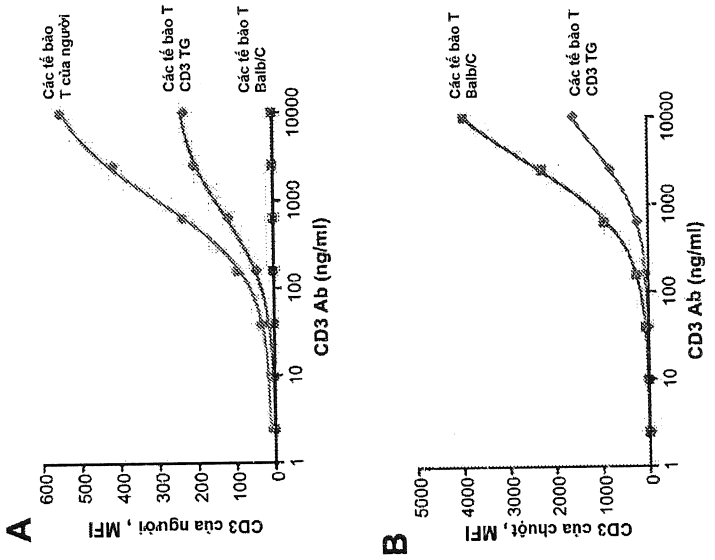
Chất dẫn

160/169

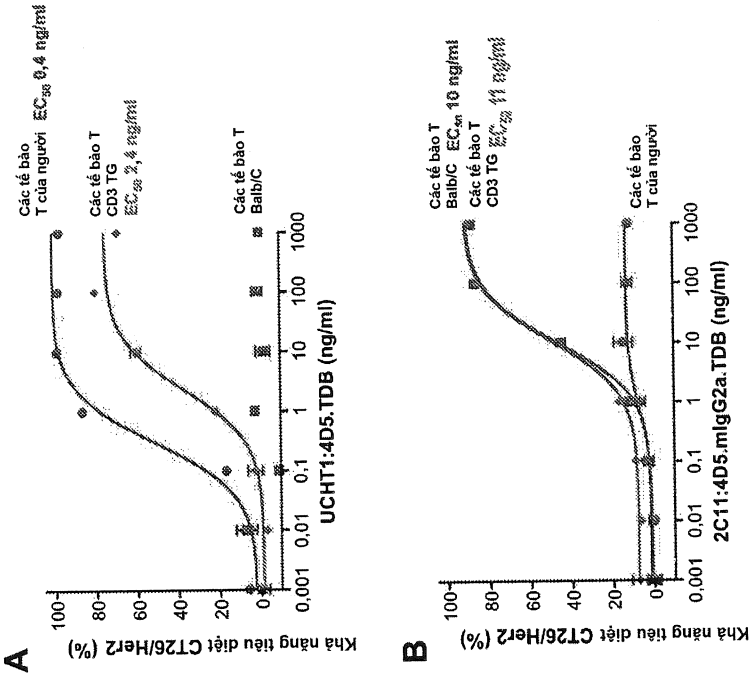
Hình 100A-100B

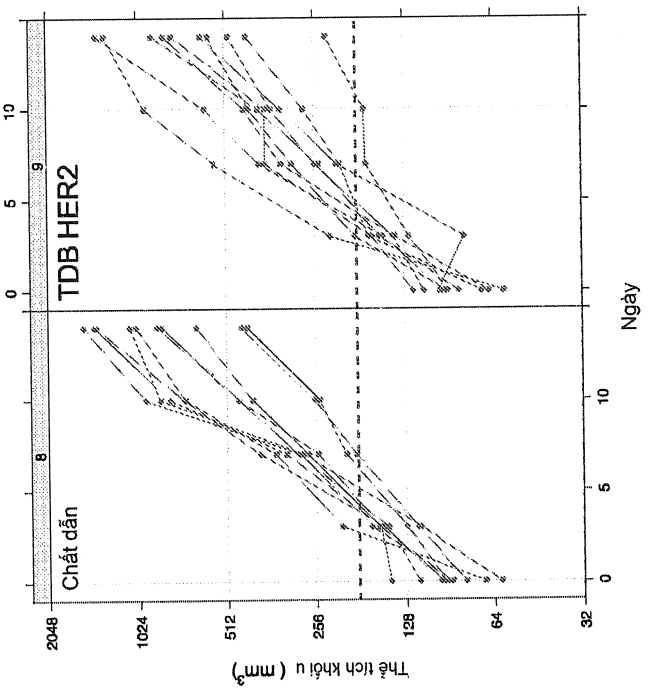


Hình 101A-101B



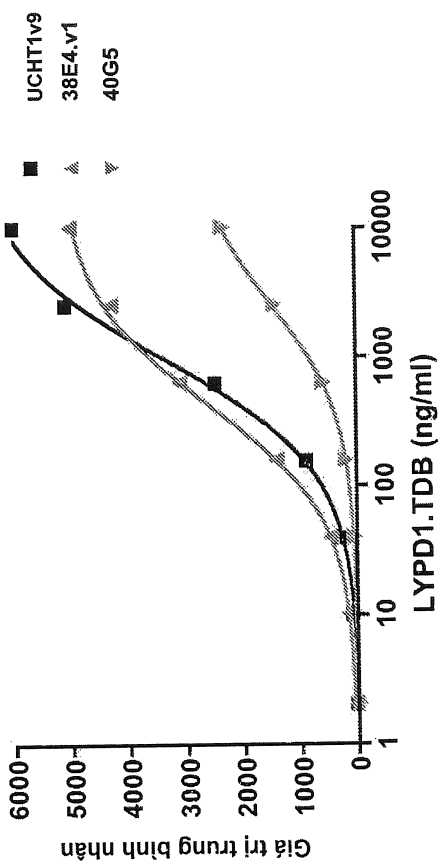
Hình 102A-102B



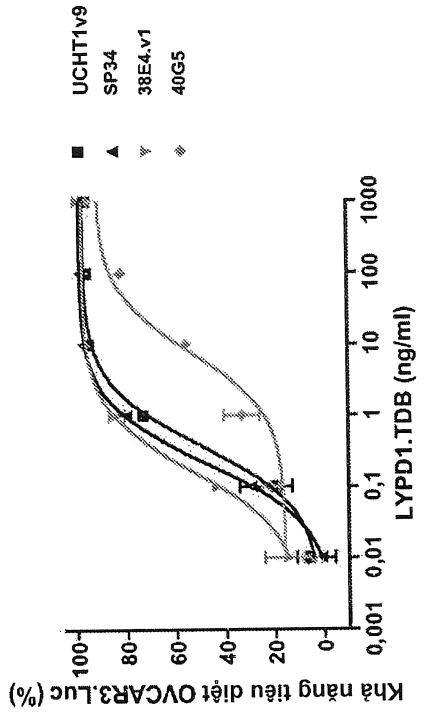

Thể tích khối u (mm³)
2048
1024
512
256
128
64
32
Chất dẫn
8
TDB HER2
9
0
5
10
0
5
10
Ngày

Hình 103

Hình 104

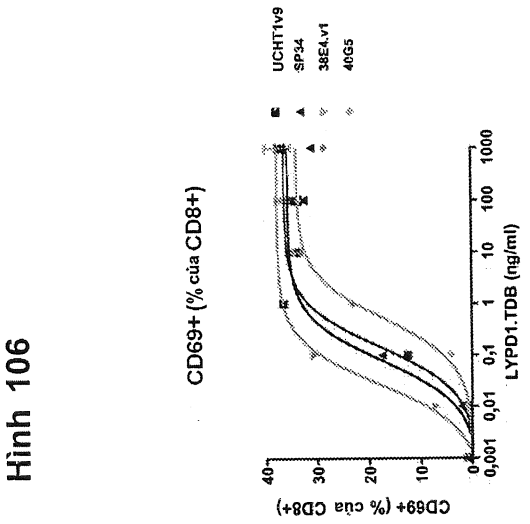

UCHT1v9
38E4.v1
40G5
Giá trị trung bình nhận
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1
10
100
1000
10000
LYPD1.TDB (ng/ml)

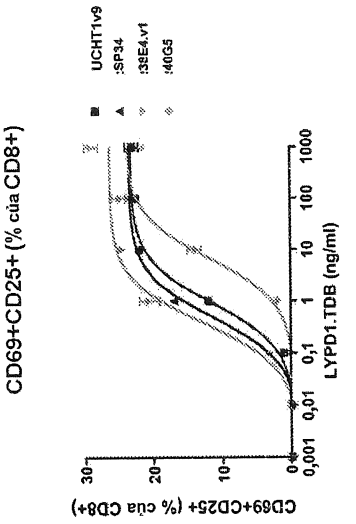
Hình 105



EC50:
H6:UCHT1.v9: 2,5 pM
H6:SP34: 1,4 pM
H6:38E4.v1: 1,1 pM
H6:40G5: 51,6 pM

Hình 106


CD69+ (% của CD8+)
CD69+ (% của CD8+)
UCHT1v9
SP34
38E4.v1
40G5
LYPD1.TDB (ng/ml)
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
0
10
20
30
40


CD69+CD25+ (% của CD8+)
CD69+CD25+ (% của CD8+)
UCHT1v9
SP34
38E4.v1
40G5
LYPD1.TDB (ng/ml)
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
0
10
20
30

Hình 107

Kháng RET41205.v6 Vùng biến đổi chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASKSISKYLA**WYQQKPGKANKLLIS**SGSTLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
YYC**QQHNEYPWT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:620)

Kháng RET41205.v6 Vùng biến đổi chuỗi nặng

EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSIT**SDYVWN**WIRQPPGKGLEWIG**YIHYSGGTSYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLS
SVTAADTAVYYCAR**GNYDWAFAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:619)

168/169

Hình 108A-108B