(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) **1-0032707**

(51)[7] **C07K 16/28**; G01N 33/68; A61K 39/395; A61K 45/06

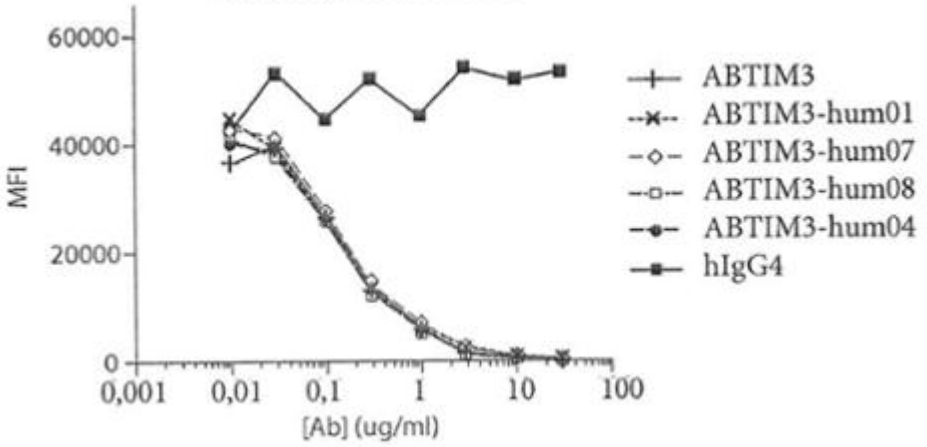
(13) **B**

(21) 1-2016-03247 (22) 30/01/2015
(86) PCT/US2015/013913 30/01/2015 (87) WO 2015/117002 06/08/2015
(30) 61/934,469 31/01/2014 US; 62/094,912 19/12/2014 US
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/01/2017 346A
(73) 1. NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
2. CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION (US)
55 Shattuck Street, Boston, MA 02115 (US)
3. DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (US)
450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215-5450 (US)
(72) SABATOS-PEYTON, Catherine, Anne (US); BRANNETTI, Barbara (IT); HARRIS, Alan, S. (US); HUBER, Thomas (CH); PIETZONKA, Thomas (CH); MATARAZA, Jennifer, Marie (US); BLATTLER, Walter, A. (US); HICKLIN, Daniel, J. (US); VASQUEZ, Maximiliano (US); DEKRUYFF, Rosemarie, H. (US); UMETSU, Dale, T. (US); FREEMAN, Gordon, James (US); HU, Tiancen (CN); TARASZKA, John, A. (US); XU, Fangmin (CN).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) PHÂN TỬ KHÁNG THỂ CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI MIỀN MUXIN VÀ MIỀN GLOBULIN MIỄN DỊCH TẾ BÀO T-3 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phân tử kháng thể có khả năng gắn kết đặc hiệu với miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T-3 (TIM-3) của người. Phân tử kháng thể này có thể được sử dụng để chẩn đoán, phòng, và/hoặc điều trị các tình trạng và/hoặc rối loạn xâm nhiễm, ung thư, hoặc miễn dịch. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa phân tử kháng thể, axit nucleic được phân lập, vectơ biểu hiện chứa axit nucleic, tế bào chủ chứa axit nucleic, phương pháp tạo ra phân tử kháng thể này, và phương pháp *in vitro* phát hiện TIM-3 trong mẫu sinh học.

Gắn kết cạnh tranh FACS



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chề đề cập đến phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T- 3 (TIM-3) của người. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 này có thể được sử dụng để chẩn đoán, phòng, và/hoặc điều trị các tình trạng và/hoặc rối loạn xâm nhiễm, ung thư, hoặc miễn dịch. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa phân tử kháng thể này, axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể này, vectơ biểu hiện, tế bào chủ, phương pháp tạo ra phân tử kháng thể này, và phương pháp *in vitro* phát hiện TIM-3 trong mẫu sinh học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc hoạt hóa các tế bào T trợ giúp CD4+ non (naïve) dẫn đến sự phát triển của ít nhất hai nhóm tế bào tác động, các tế bào Th1 và các tế bào Th2. Xem US 7,470,428, Mosmann T R et al. (1986) *J Immunol* 136:2348-57; Mosmann T R et al. (1996) *Immunol Today* 17:138-46; Abbas A K et al. (1996) *Nature* 383:787-793. Các tế bào Th1 sản xuất xytokin (*ví dụ,* intơforon gama, intơlơkin-2, yếu tố hoại tử khối u alpha, và lymphotoxin) thường liên quan đến các đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào kháng các yếu tố gây bệnh nội bào, các phản ứng quá mẫn dạng trì hoãn (Sher A et al. (1992) *Annu Rev Immunol* 10:385-409), và cảm ứng các bệnh tự miễn đặc hiệu cho cơ quan của cơ thể. Liblau R S et al. (1995) *Immunol Today* 16:34-38. Các tế bào Th2 sản xuất xytokin (*ví dụ,* IL-4, IL-10, và IL-13) có tính quyết định để kiểm soát những xâm nhiễm giun sán ngoại bào và thúc đẩy các bệnh dị ứng và bệnh dị ứng da. Sher A et al. (1992) *Annu Rev Immunol* 10:385-409. Ngoài những vai trò gây bệnh rõ ràng của chúng, các tế bào Th1 và Th2 điều hòa chéo chức năng và sự lan rộng của nhau. Do đó, sự cảm ứng được yêu thích hơn của các tế bào Th2 là ức chế các bệnh tự miễn (Kuchroo V K et al. (1995) *Cell* 80:707-18; Nicholson L B et al. (1995) *Immunity* 3:397-405), và sự cảm ứng chủ yếu của các tế bào Th1 có thể điều hòa cảm ứng bệnh hen, dị ứng da và các bệnh dị ứng. Lack G et al. (1994) *J Immunol* 152:2546-54; Hofstra C L et al. (1998) *J Immunol* 161:5054-60.

TIM-3 là protein thụ thể xuyên màng được biểu hiện, ví dụ, trên các tế bào CD4+ Th1 (tế bào T trợ giúp 1) và các tế bào T CD8+ gây độc tế bào tiết IFN-γ. TIM-3 thường không được biểu hiện trên các tế bào T non nhưng thường được điều hòa tăng trên các tế bào T tác động, được hoạt hóa. TIM-3 có vai trò điều hòa tính sinh miễn dịch và tính kháng cự *in vivo* (xem Hastings et al., *Eur J Immunol.* 2009 Sep; 39(9):2492-501). Có nhu cầu đối với các phân tử mới điều hòa chức năng TIM-3 và chức năng của các tế bào biểu hiện TIM-3.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T-3 (TIM-3) của người. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa phân tử kháng thể này, phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể này, vectơ biểu hiện, tế bào chủ, phương pháp tạo ra các phân tử kháng thể này, và phương pháp *in vitro* phát hiện TIM-3 trong mẫu sinh học.

Được bộc lộ ở đây là các phân tử kháng thể gắn với TIM-3 (Miền globulin miễn dịch và miền muxin tế bào T-3) với ái lực và độ đặc hiệu cao. Các phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể, các vectơ biểu hiện, các tế bào chủ và phương pháp tạo ra các phân tử kháng thể này cũng được đề xuất. Các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử kháng thể có hai hoặc nhiều vị trí đặc hiệu và dược phẩm chứa các phân tử kháng thể này cũng được đề xuất. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng (một mình hoặc kết hợp với các chất hoặc các phương thức điều trị bệnh khác) để điều trị, phòng, và/hoặc chẩn đoán các rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh xâm nhiễm, bệnh Crohn, chứng nhiễm trùng, SIRS (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống-Systemic Inflammatory Response Syndrome), và bệnh viêm cầu thận. Do đó, các chế phẩm và phương pháp nhằm phát hiện TIM-3, cũng như các phương pháp điều trị nhiều rối loạn khác nhau, bao gồm bệnh ung thư và các rối loạn miễn dịch sử dụng các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây.

Theo đó, theo các khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể tái tổ hợp hoặc phân tử kháng thể được phân lập) có một hoặc nhiều (ví dụ, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 hoặc tất cả) các tính chất (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) hoặc (q) sau đây:

(a) gắn với TIM-3, ví dụ, TIM-3 của người, với ái lực cao, ví dụ, với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100nM, đặc trưng là khoảng 10nM, và đặc trưng hơn là khoảng 1-0,1nM hoặc mạnh hơn, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 0,2, 0,16, 0,15, 0,1, 0,075, 0,05, hoặc 0,042nM,

(b) gắn về cơ bản là với TIM-3 thuộc các loài linh trưởng không phải con người, ví dụ, TIM-3 của khỉ cynomolgus, với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100nM, đặc trưng là khoảng 10nM, và đặc trưng hơn là, khoảng 3-0,3nM hoặc mạnh hơn, ví dụ, 1-0,1nM hoặc mạnh hơn, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 1nM, 0,75nM, hoặc 0,68nM,

(c) ức chế gắn kết của TIM-3 với phối tử của TIM-3, ví dụ, phosphatidylserin (PtdSer), HMGB1, hoặc CEACAM-1,

(d) tăng cường tiết TNF-alpha và/hoặc INF-gama và/hoặc sự tăng sinh trong các tế bào T, *ví dụ*, các tế bào T CD4+ hoặc các tế bào T CD8+, ví dụ, trong các tế bào T CD4+ đã được kích thích kháng CD3/CD28 khi có mặt IL-12 hoặc trong các thử nghiệm nuôi cấy tự thân tế bào T-DC với sự kích thích kháng CD3/CD28,

(e) tăng cường hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK (tế bào giết tự nhiên- natural killer) chống lại tế bào đích (*ví dụ*, tế bào K562), ví dụ, trong thử nghiệm *in vitro*,

(f) tăng cường năng lực của đại thực bào hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên để kích thích đáp ứng tế bào T, ví dụ, tăng tiết IL-12 của các tế bào trình diện kháng nguyên,

(g) gắn đặc hiệu với epitop trên TIM-3, ví dụ, epitop giống hoặc tương tự với epitop được nhận diện bởi phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người hoặc phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột như được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể thuộc các bảng 1-4,

(h) cho thấy ái lực gắn kết hoặc độ đặc hiệu giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể thuộc các bảng 1-4,

(i) cho thấy ái lực gắn kết hoặc độ đặc hiệu giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể (ví dụ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ) được mô tả trong các bảng 1-4,

(j) cho thấy ái lực gắn kết hoặc độ đặc hiệu giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể (ví dụ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ) chứa trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4,

(k) ức chế, ví dụ, ức chế cạnh tranh, việc gắn kết phân tử kháng thể thứ hai với TIM-3 trong đó phân tử kháng thể thứ hai này là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ các bảng 1-4,

(l) cùng gắn với (hoặc về cơ bản là cùng) epitop hoặc gối chồng (hoặc về cơ bản là gối chồng) lên epitop như phân tử kháng thể thứ hai với TIM-3, trong đó phân tử kháng thể thứ hai này là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ các bảng 1-4,

(m) cạnh tranh để gắn kết, và/hoặc gắn với cùng (hoặc cơ bản là cùng) epitop hoặc gối chồng (hoặc về cơ bản là gối chồng) lên epitop, như phân tử kháng thể thứ hai với TIM-3, trong đó phân tử kháng thể thứ hai này là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ các bảng 1-4, ví dụ, như được xác định bằng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 11,

(n) có một hoặc nhiều đặc tính sinh học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ các bảng 1-4,

(o) có một hoặc nhiều đặc tính động dược học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ các bảng 1-4,

(p) điều biến (ví dụ, tăng cường hoặc ức chế) một hoặc nhiều hoạt động của TIM-3, ví dụ, dẫn đến một hoặc nhiều: sự tăng cường IFN-gama và/hoặc sự tiết TNF-alpha trong các tế bào T; tăng cường sự tăng sinh trong các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD4+ hoặc các tế bào T CD8+; tăng cường hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK; giảm hoạt tính ức chế của các tế bào T điều hòa (Treg); hoặc tăng các đặc tính kích thích miễn dịch của đại thực bào và/hoặc tế bào trình diện kháng nguyên, ví dụ, tăng tiết xytokin, ví dụ, tiết IL-12; hoặc

(q) gắn với một hoặc nhiều gốc gồm: hai gốc liền kề với đầu N của mạch A (các gốc Val24 và Glu25 trong TIM-3 của người), vòng BC, vòng CC', mạch F, vòng FG, và mạch G của TIM-3, hoặc một hoặc nhiều gốc trong vòng tổ hợp của hai, ba, bốn, năm hoặc tất cả của: hai gốc liền kề với đầu N của mạch A (các gốc Val24 và Glu25 trong TIM-3 của người), vòng BC, vòng CC', mạch F, vòng FG, và mạch G của TIM-3, *ví dụ*, trong đó sự gắn kết được thử nghiệm sử dụng Biacore hoặc ELISA.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể gắn với TIM-3 với ái lực cao, *ví dụ, với* K_D thấp hơn ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% so với K_D phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, mức độ biểu hiện của phân tử kháng thể kháng TIM-3 là cao hơn, ví dụ, ít nhất cao hơn khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 lần, so với mức độ biểu hiện của phân tử kháng thể của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 thể khảm hoặc phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phân tử kháng thể này được biểu hiện trong các tế bào của động vật có vú, ví dụ, các tế bào của chuột.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 giảm một hoặc nhiều hoạt động của TIM-3 với IC50 (nồng độ ức chế 50%) thấp hơn, ví dụ, thấp hơn ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90%, so với IC50 của phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hoạt động của TIM-3 là gắn kết TIM-3 với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, bốn hoặc tất cả) phối tử của TIM-3 được mô tả ở đây, ví dụ, một, hai, hoặc nhiều (tất cả) trong số PtdSer, CEACAM-1, hoặc HMGB1.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, TIM-3 bề mặt (ví dụ, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Thr41, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, và/hoặc Leu127.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, TIM-3 bề mặt (ví dụ, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Tyr26, Phe39, Tyr40, Thr41, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Ser105, Gly106, Ile107, Asn119, Asp120, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, và/hoặc Val128, ví dụ, như được chi tiết trong bảng 13.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, TIM-3 bề mặt (ví dụ, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Glu23, Val24, Glu25, Tyr26, Thr41, Pro42, Ala43, Ala44, Pro45, Gly46, Asn47, Leu48, Val49, Pro50, Val51, Cys52, Trp53, Gly54, Lys55, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126 và/hoặc Leu127.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, TIM-3 bề mặt (ví dụ, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Tyr26, Phe39, Tyr40, Thr41, Pro42, Ala43, Ala44, Pro45, Gly46, Asn47, Leu48, Val49, Pro50, Val51, Cys52, Trp53, Gly54, Lys55, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Ser105, Gly106, Ile107, Asn119, Asp120, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, và/hoặc Val128.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh với CEACAM-1 để gắn kết với TIM-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác, ví dụ, gắn với, một, hai, hoặc nhiều (cả ba) Cys58, Asn119 và Lys122 của TIM-3, ví dụ, thế chỗ hoặc cạnh tranh CEACAM-1 để gắn kết với các gốc này. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành liên kết hyđro giữa Lys122 của TIM-3 và Asn42 của CEACAM-1, ví dụ, ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90%, so với sự tạo thành liên kết hyđro giữa Lys122 của TIM-3 và Asn42 của CEACAM-1 khi vắng mặt phân tử kháng thể kháng TIM-3.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, vòng gắn kết PtdSer của TIM-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng

TIM-3 tương tác với, ví dụ, gắn với, ít nhất hai vòng gắn kết PtdSer của TIM-3, ví dụ, vòng FG và vòng CC' của TIM-3 (ví dụ, vị trí gắn kết phối tử phụ thuộc vào ion kim loại (MILIBS)). Ví dụ, nhóm carboxyl của PtdSer có thể gắn với vòng CC' của TIM-3 và nhóm amino của PtdSer có thể gắn với vòng FG của TIM-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 giảm hoặc ngăn cản sự xuyên màng nhờ PtdSer của TIM-3.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh với HMGB1 để gắn kết với TIM-3. Ví dụ, nó giảm sự gắn kết của HMGB1 với gốc 62 của TIM-3 (Q trong TIM-3 của chuột, E trong TIM-3 của người), ví dụ, ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90%, so với việc gắn kết của HMGB1 với gốc 62 của TIM-3 khi vắng mặt phân tử kháng thể kháng TIM-3.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 không cạnh tranh với phối tử Galectin-9 (Gal-9) để gắn kết với TIM-3.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có độ ổn định cải thiện, ví dụ, ổn định hơn ít nhất khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 lần *in vivo* hoặc *in vitro*, so với phân tử kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người hoặc phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người hoặc phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, vùng biến đổi hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, ba, hoặc bốn vùng biến đổi từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ

kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một hoặc hai vùng biến đổi trên chuỗi nặng từ kháng thể được mô tả ở đây, *ví dụ*, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một hoặc hai vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG4, ví dụ, IgG4 của người. Theo một phương án khác, IgG4 của người chứa thay thế (ví dụ, thay thế Ser thành Pro) ở vị trí 228 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 108 của SEQ ID NO: 108 hoặc 110. Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, ví dụ, IgG1 của người. Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế (ví dụ, thay thế Asn thành Ala) ở vị trí 297 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 180 của SEQ ID NO: 112. Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế (ví dụ, thay thế Asp thành Ala) ở vị trí 265 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 148 của SEQ ID NO: 113, sự thay thế (ví dụ, thay thế Pro thành Ala) ở vị trí 329 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 212 của SEQ ID NO: 113, hoặc cả hai. Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế (ví dụ, thay thế Leu thành Ala) ở vị trí 234 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 117 của SEQ ID NO: 114, sự thay thế (ví dụ, thay thế Leu thành Ala) ở vị trí 235 theo cách đánh số EU hoặc ở vị trí 118 của SEQ ID NO: 114, hoặc cả hai. Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được liệt kê trong bảng 1-5, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với nó.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa của người. Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nhẹ này chứa trình tự amin được liệt kê trong bảng 1-5, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với nó.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng cho IgG4, ví dụ, IgG4 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự amino được liệt kê trong bảng 1-5, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với nó. Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng cho IgG1, ví dụ, IgG1 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự amino được liệt kê trong bảng 1-5, hoặc trình tự về cơ bản là giống

hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với nó. Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, thay thế Asn thành Ala). Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế ở vị trí 265 theo cách đánh số EU, thay thế ở vị trí 329 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, thay thế Asp thành Ala ở vị trí 265 và/hoặc thay thế Pro thành Ala ở vị trí 329). Theo một phương án, IgG1 của người chứa thay thế ở vị trí 234 theo cách đánh số EU, sự thay thế ở vị trí 235 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, thay thế Leu thành Ala ở vị trí 234 và/hoặc thay thế Leu thành Ala ở vị trí 235).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi và vùng cố định trên chuỗi nặng, miền biến đổi và vùng cố định trên chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, chứa trình tự axit amin của ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, liên quan đến trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa các thay thế trong CDR của chuỗi nặng, ví dụ, một hoặc nhiều thay thế trong CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của chuỗi nặng. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa thay thế trong CDR2 của chuỗi nặng ở vị trí 55 của vùng chuỗi nặng, ví dụ, thay thế asparagin thành serin, hoặc asparagin thành glutamin, ở vị trí 55 của vùng chuỗi nặng theo các bảng 1-4 (ví dụ, SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1 hoặc 18 cho trình tự không được cải biến, trình tự được làm giống như của người, hoặc trình tự của chuột; hoặc SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 26, hoặc 32 đối với trình tự được cải biến).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một số phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc

chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, liên quan đến CDR được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một số phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, liên quan đến CDR được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một số phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, liên quan đến CDR được thể hiện trong các bảng 1-4, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tất cả sáu CDR từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4, hoặc CDR có quan hệ gần gũi, ví dụ, CDR đồng nhất hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm CDR bất kỳ được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-

3 chứa thay thế trong CDR của chuỗi nặng, ví dụ, một hoặc nhiều thay thế trong CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của chuỗi nặng. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa thay thế trong CDR2 của chuỗi nặng ở vị trí 55 của vùng chuỗi nặng, *ví dụ*, thay thế asparagin thành serin, hoặc asparagin thành glutamin, ở vị trí 55 của vùng chuỗi nặng theo các bảng 1-4 (ví dụ, SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1 hoặc 18 cho trình tự không được cải biến, trình tự được làm giống như của người, hoặc trình tự của chuột; hoặc SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 26, hoặc 32 cho trình tự được cải biến).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, *ví dụ*, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat et al. được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15,

ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, *ví dụ*, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tất cả sáu CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, tất cả sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10,

ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, *ví dụ*, thay thế bảo toàn) liên quan đến tất cả sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm CDR bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia et al. được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được liệt kê trong các bảng 1-4) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09,

ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia et al. được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến (ví dụ, ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được liệt kê trong các bảng 1-4) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu vòng siêu biến theo Chothia et al. được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tất cả sáu vòng siêu biến (ví dụ, tất cả sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được liệt kê trong các bảng 1-4) của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18,

ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc các vòng siêu biến có có quan hệ gần gũi, ví dụ, các vòng siêu biến đồng nhất hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn); hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến tất cả sáu vòng siêu biến theo Chothia et al. được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm vòng siêu biến bất kỳ được mô tả ở đây.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến có các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn giống như vòng siêu biến tương ứng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, ví dụ, các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn giống như ít nhất vòng 1 và/hoặc vòng 2 của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây. Xem, ví dụ, Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798 để mô tả về các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn của vòng siêu biến. Các cấu trúc này có thể được xác định bằng cách quan sát các bảng được mô tả trong các tài liệu tham khảo này.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tổ hợp của CDR hoặc vòng siêu biến được định nghĩa theo Kabat et al. và Chothia et al.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16,

ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, theo định nghĩa Chothia và Kabat (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia và Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4); hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo Kabat và/hoặc Chothia được thể hiện trong các bảng 1-4.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, theo định nghĩa Chothia và Kabat (ví dụ, ít nhất một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia và Kabat như được liệt kê trong các bảng 1-4); hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt (đồng nhất, ví dụ, ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) liên quan đến một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo Kabat và/hoặc Chothia được thể hiện trong các bảng 1-4.

Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm tổ hợp bất kỳ của các CDR hoặc vòng siêu biến theo các định nghĩa Chothia và Kabat.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả

ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Kabat từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Kabat từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tất cả sáu vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3, hoặc ít nhất các axit amin từ những vòng siêu biến này tiếp xúc TIM-3, hoặc các vòng siêu biến có có quan hệ gần gũi, ví dụ, các vòng siêu biến đồng nhất hoặc có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thay thế, ví dụ, thay thế bảo toàn, xóa, hoặc chèn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba vòng siêu biến có các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn giống như vòng siêu biến tương ứng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể của các bảng 1-4, ví dụ, các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn giống ít nhất như vòng 1 và/hoặc vòng 2 của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể được mô

tả ở đây. Xem, ví dụ, Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798 với các mô tả về các cấu trúc hợp với quy tắc tiêu chuẩn của vòng siêu biến. Các cấu trúc này có thể được xác định bằng cách quan sát các bảng được mô tả trong các tài liệu tham khảo này. Theo một phương án, ví dụ, một phương án bao gồm vùng biến đổi, CDR (ví dụ, CDR Chothia hoặc CDR Kabat), hoặc trình tự khác được đề cập đến trong đơn sáng chế, ví dụ, trong các bảng 1-4, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể có một vị trí đặc hiệu, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, hoặc là phân tử kháng thể chứa mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, ví dụ, kháng thể bán phần hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể bán phần. Theo các phương án cụ thể phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có vị trí đặc hiệu thứ nhất cho TIM-3 và có vị trí đặc hiệu thứ hai cho PD-1, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2.

Theo các phương án cụ thể, khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ (ví dụ, vùng này bao hàm ít nhất FR1, FR2, FR3, hoặc FR4) của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được chọn từ: (a) khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, hoặc tốt hơn là 100% gốc axit amin từ khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc từ khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ của người, ví dụ, các gốc của khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ từ kháng thể trưởng thành của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự liên ứng của người; (b) khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm từ 20% đến 80%, 40% đến 60%, 60% đến 90%, hoặc 70% đến 95% gốc axit amin từ khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc từ khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ của người, ví dụ, các gốc từ khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ từ kháng thể trưởng thành của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự liên ứng của người; (c) khung hoạt động không phải của người (ví dụ, khung hoạt động của chuột); hoặc (d) khung hoạt động không phải của người đã được cải biến, ví dụ, để loại bỏ yếu tố quyết định gây độc tế bào hoặc yếu tố quyết định kháng nguyên, ví dụ, loại miễn dịch hóa, hoặc làm một phần giống như của người. Theo một số phương án, vùng khung hoạt động biến đổi của chuỗi

nặng hoặc vùng khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm trình tự khung hoạt động biến đổi của chuỗi nặng hoặc khung hoạt động biến đổi của chuỗi nhẹ ít nhất 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% đồng nhất hoặc giống hệt với các khung hoạt động của mảnh VL hoặc VH của gen dòng mầm của người.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi của chuỗi nặng có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của, ví dụ, trình tự axit amin của vùng FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được biểu diễn trong Fig. 1A. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi của chuỗi nặng có một hoặc nhiều (ví dụ, tất cả): A ở vị trí 2, Y ở vị trí 3, S ở vị trí 7, R ở vị trí 13, V ở vị trí 37, R ở vị trí 42, V ở vị trí 72, A ở vị trí 79, hoặc F ở vị trí 95, ví dụ, trình tự axit amin của FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, như được biểu diễn trong Fig. 1A. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi của chuỗi nặng có 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 vị trí được chọn từ: A ở vị trí 2, Y ở vị trí 3, S ở vị trí 7, R ở vị trí 13, V ở vị trí 37, R ở vị trí 42, V ở vị trí 72, A ở vị trí 79, hoặc F ở vị trí 95 của trình tự axit amin của kháng thể của các bảng 1-4, ví dụ,

Theo các phương án cụ thể (và tùy ý kết hợp với sự thay thế ở chuỗi nặng được mô tả ở đây, ví dụ, trong đoạn trên), phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi của chuỗi nhẹ có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi hoặc hoặc nhiều thay đổi axit amin, ví dụ, thay thế axit amin, chèn axit amin, hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của các bảng 1-4, ví dụ, trình tự axit amin của vùng FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được biểu diễn trong Fig. 1B. Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi của chuỗi nhẹ có M ở vị trí 89 của trình tự axit amin của kháng thể của các bảng 1-4.

Theo một số phương án, miền biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm trình tự axit amin, về cơ bản là giống hệt với axit amin được bộc lộ ở đây, ví dụ, giống hệt ít nhất 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn so với vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06,

ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; hoặc được mô tả trong các bảng 1-4; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong các bảng 1-4; hoặc khác ít nhất 1 hoặc 5 gốc, nhưng nhỏ hơn 40, 30, 20, hoặc 10 gốc, so với vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây.

Theo các phương án cụ thể, vùng biến đổi trên chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được mô tả ở đây hoặc axit nucleic lai hóa với trình tự axit nucleic được mô tả ở đây (ví dụ, trình tự axit nucleic như được thể hiện trong các bảng 1-4) hoặc bổ thể của nó, ví dụ, trong điều kiện độ nghiêm ngặt thấp, độ nghiêm ngặt trung bình, hoặc độ nghiêm ngặt cao, hoặc điều kiện lai hóa khác được mô tả ở đây.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, ba, hoặc bốn vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, các vùng biến đổi, có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, hoặc khác không nhiều hơn 1, 2, 5, 10, hoặc 15 gốc axit amin so với các trình tự được thể hiện trong các bảng 1-4. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền VH và/hoặc miền VL được mã hóa bởi axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa kháng thể của các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleotit (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với các trình tự được thể hiện trong các bảng 1-4).

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, hoặc ba (ví dụ, tất cả) CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, hoặc ba (ví dụ, tất cả) CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc

trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu (ví dụ, tất cả) CDR từ các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, hoặc ba (ví dụ, tất cả) CDR và/hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, như được tóm tắt trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 chứa ít nhất một, hai, hoặc ba (ví dụ, tất cả) CDR và/hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, như được tóm tắt trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một số

phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm tất cả sáu CDR và/hoặc vòng siêu biến được mô tả ở đây, ví dụ, được mô tả trong các bảng 1-4.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể có vùng biến đổi đồng nhất về trình tự, hoặc khác 1, 2, 3, hoặc 4 axit amin so với vùng biến đổi được mô tả ở đây (ví dụ, vùng FR được bộc lộ ở đây).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 là kháng thể đầy đủ hoặc mảnh của nó (ví dụ, Fab, F(ab')2, Fv, hoặc mảnh Fv một chuỗi (scFv)). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể có một vị trí đặc hiệu. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 còn có thể là phân tử kháng thể được làm giống như của người, phân tử kháng thể thể khảm, phân tử kháng thể lạc đà, phân tử kháng thể cá mập, hoặc phân tử kháng thể được tạo ra *in vitro*. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 này là phân tử kháng thể được làm giống như của người. Các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể là có chiều dài đầy đủ (*ví dụ*, kháng thể có thể bao gồm ít nhất một hoặc ít nhất hai chuỗi nặng hoàn chỉnh, và ít nhất một hoặc ít nhất hai chuỗi nhẹ hoàn chỉnh) hoặc có thể bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, Fab, F(ab')2, Fv, mảnh Fv một chuỗi, kháng thể có một miền, kháng thể đôi (dAb), kháng thể có hai vị trí đặc hiệu hoặc hóa trị hai hoặc mảnh của nó, biến thể miền đơn của nó, hoặc kháng thể lạc đà).

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 ở dạng phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu hoặc có hai vị trí đặc hiệu. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có vị trí đặc hiệu gắn kết thứ nhất với TIM-3 và có vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai, ví dụ, vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai với PD-1, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và PD-1. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và LAG-3. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và CEACAM (*ví dụ*, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5). Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và CEACAM-1. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và CEACAM-3. Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và CEACAM-5. Theo một

phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và PD-L1. Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với TIM-3 và PD-L2. Sự tổ hợp bất kỳ các phân tử nêu trên có thể tạo ra phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu, ví dụ, kháng thể có ba vị trí đặc hiệu bao gồm vị trí đặc hiệu gắn kết thứ nhất với TIM-3, và vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai và vị trí gắn kết đặc hiệu thứ ba với một hoặc nhiều trong số: PD-1, LAG-3, CEACAM (*ví dụ*, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với phân tử có hai vị trí đặc hiệu bao gồm một hoặc nhiều: PD-1, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu được dùng trong việc tổ hợp gắn với CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5) và LAG-3. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu được dùng trong việc tổ hợp gắn với CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5) và PD-1. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu được dùng trong việc tổ hợp gắn với LAG-3 và PD-1.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có vùng cố định trên chuỗi nặng (Fc) được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; cụ thể là, được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4, cụ thể hơn nữa là, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1 hoặc IgG2 (ví dụ, IgG1 hoặc IgG2 của người). Theo một số phương án, vùng cố định trên chuỗi nặng này là IgG1 của người. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, các vùng cố trên các chuỗi nhẹ kapa hoặc chuỗi nhẹ lambda, theo một số phương án là kapa (ví dụ, kapa của người). Theo một số phương án, vùng cố định này bị biến đổi, ví dụ, bi đột biến, để cải biến các đặc tính của phân tử kháng thể kháng TIM-3 (ví dụ, để giảm hoặc tăng một hoặc nhiều đặc tính: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số gốc xystein, chức năng tế bào đáp ứng kích thích, hoặc chức năng bổ thể). Ví dụ, vùng cố định này có thể được đột biến ở các vị trí 296 (M thành Y), 298 (S thành T), 300 (T thành E), 477 (H thành K) và 478 (N thành F) để biến đổi đặc tính gắn kết thụ thể Fc (ví dụ, các vị trí đột biến này tương

ứng với các vị trí 132 (M thành Y), 134 (S thành T), 136 (T thành E), 313 (H thành K) và 314 (N thành F) của các SEQ ID NO: 108 hoặc 110; hoặc các vị trí 135 (M thành Y), 137 (S thành T), 139 (T thành E), 316 (H thành K) và 317 (N thành F) của các SEQ ID NO: 111, 112, 113 hoặc 114). Theo một phương án khác, vùng cố định trên chuỗi nặng của an IgG4, ví dụ, IgG4 của người, bị đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5. Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm IgG4 của người đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa, ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5. Vẫn theo phương án khác, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, ví dụ, IgG1 của người, bị đột biến ở một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí 297 (ví dụ, N thành A), vị trí 265 (ví dụ, D thành A), vị trí 329 (ví dụ, P thành A), vị trí 234 (ví dụ, L thành A), hoặc vị trí 235 (ví dụ, L thành A), tất cả đều theo cách đánh số EU, ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5. Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm IgG1 của người bị đột biến ở một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí đã nêu, ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa, ví dụ, như được biểu diễn trong bảng 5. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 là phân tử kháng thể được làm giống như của người.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm những sự kết hợp của các vùng khung hoạt động của người hoặc được làm giống như của người với CDR (vùng quyết định bổ trợ).

Sáng chế cũng mô tả đặc điểm của phân tử kháng thể cạnh tranh với kháng thể đơn dòng, ví dụ, phân tử kháng thể được mô tả ở đây, để gắn kết với TIM-3 của người.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể đơn dòng này chứa:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(b) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO:

5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(c) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(d) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 24; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(e) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14; hoặc

(f) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 30; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Sáng chế cũng mô tả đặc điểm của phân tử kháng thể gắn với cùng (hoặc cơ bản là cùng) epitop hoặc epitop gối chồng (hoặc về cơ bản là gối chồng) là kháng thể đơn dòng, ví dụ, phân tử kháng thể được mô tả ở đây, với TIM-3 của người.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể đơn dòng này chứa:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(b) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO:

5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(c) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(d) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 24; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(e) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14; hoặc

(f) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 30; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Sáng chế cũng mô tả đặc điểm của phân tử axit nucleic mà chứa một hoặc cả hai trình tự nucleotit mã hóa các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, các vòng siêu biến của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, vùng khung hoạt động của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các phân tử kháng thể kháng TIM-3, như được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể kháng TIM-3 được tối ưu hóa codon. Ví dụ, sáng chế mô tả đặc điểm của axit nucleic thứ nhất và axit nucleic thứ hai các vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng, tương ứng là, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ một hoặc nhiều, ví dụ, kháng thể bất kỳ trong số ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18,

ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23, như được tóm tắt trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó. Ví dụ, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với các trình tự được thể hiện trong các bảng 1-4).

Theo một số phương án, các axit nucleic chứa các trình tự nucleotit mã hóa vùng biến đổi và CDR trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi và CDR trên chuỗi nặng của các phân tử kháng thể kháng TIM-3, như được mô tả ở đây, được bộc lộ. Ví dụ, sáng chế đề xuất axit nucleic thứ nhất và axit nucleic thứ hai mã hóa các vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng, tương ứng là, phân tử kháng thể kháng TIM-3 theo các bảng 1-4 hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó. Ví dụ, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể kháng TIM-3 theo bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với trình tự nucleotit đó (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu trên.

Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR, hoặc các vòng siêu biến, từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR, hoặc các vòng siêu biến, từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR, hoặc các vòng siêu biến, từ các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chỉ ra trong bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (ví dụ, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%,

95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều thay thế, chèn hoặc xóa, *ví dụ*, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được phân lập hoặc được tái tổ hợp.

Theo các khía cạnh cụ thể, sáng chế mô tả đặc tính các tế bào chủ và các vectơ chứa các axit nucleic được mô tả ở đây. Các axit nucleic này có thể có trong một vectơ duy nhất hoặc trong các vectơ riêng biệt trong cùng một tế bào chủ hoặc các tế bào chủ riêng biệt. Tế bào chủ có thể là tế bào nhân thực, ví dụ, tế bào động vật có vú, tế bào côn trùng, tế bào nấm men, hoặc tế bào nhân sơ, ví dụ, *E. coli*. Ví dụ, tế bào động vật có vú có thể là tế bào được nuôi cấy hoặc dòng tế bào. Các tế bào động vật có vú điển hình bao gồm các dòng tế bào lympho (ví dụ, NS0), Tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (Chinese hamster ovary cells -CHO), các tế bào COS, tế bào noãn, và tế bào từ động vật chuyển gen, ví dụ, tế bào biểu bì của động vật có vú.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Phương pháp này có thể bao gồm: tạo ra kháng nguyên TIM-3 (*ví dụ*, kháng nguyên chứa ít nhất một phần của epitop TIM-3, ví dụ, miền IgV của TIM-3); thu phân tử kháng thể gắn đặc hiệu với kháng nguyên TIM-3 này; và đánh giá liệu phân tử kháng thể này có gắn đặc hiệu với kháng nguyên TIM-3 này, hoặc đánh giá sự tác động của phân tử kháng thể trong việc điều biến, ví dụ, kích thích hoặc ức chế hoạt động của TIM-3. Ngoài ra phương pháp này có thể bao gồm việc dùng phân tử kháng thể này cho đối tượng, ví dụ, người hoặc động vật không phải người.

Theo các khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất, chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, bao gồm chất mang, tá dược, chất làm ổn định dược dụng, và ít nhất một trong các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây. Theo một phương án, chế phẩm này, ví dụ, dược phẩm, bao gồm tổ hợp của phân tử kháng thể và một hoặc nhiều chất, ví dụ, chất điều trị bệnh hoặc phân tử kháng thể khác, như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phân tử kháng thể được tiếp hợp với chất đánh dấu hoặc chất điều trị. Theo một số phương án, các chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, chứa tổ hợp của phân tử kháng thể và chất thứ hai, ví dụ, chất điều trị bệnh, hoặc hai hoặc nhiều phân tử kháng thể nêu trên, như được mô tả tiếp ở đây.

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây có thể ức chế, giảm hoặc trung hòa một hoặc nhiều hoạt động của TIM-3, ví dụ, dẫn đến ngăn chặn hoặc xóa bỏ điểm kiểm tra miễn dịch trên các tế bào T hoặc các tế bào NK, hoặc tái tăng cường đáp ứng miễn dịch bằng cách điều biến các tế bào trình diện kháng nguyên. Theo một phương án, phân tử kháng thể dẫn đến một hoặc nhiều: sự tăng cường tiết IFN-gama và/hoặc TNF alpha trong các tế bào T; tăng cường sự tăng sinh trong các tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD4+ hoặc các tế bào T CD8+; tăng cường hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK; hoặc giảm hoạt tính ức chế của các tế bào T điều hòa (Treg) hoặc đại thực bào; hoặc tăng khả năng của đại thực bào hoặc các tế bào đuôi gai để kích thích đáp ứng miễn dịch. Do đó, các phân tử kháng thể này có thể được sử dụng để phòng và điều trị các rối loạn làm tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng được mong muốn.

Sử dụng các phân tử kháng thể kháng TIM-3

Các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây có thể điều biến (ví dụ, tăng cường, kích thích, gia tăng, ức chế, giảm hoặc trung hòa) một hoặc nhiều hoạt động của TIM-3. Theo một số phương án, phân tử kháng thể dẫn đến một hoặc nhiều: sự tăng cường tiết IFN-gama và/hoặc sự tăng sinh trong các tế bào T hoặc tăng cường hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK. Ví dụ, theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 làm tăng tiết IFN-gama lên ít nhất 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, hoặc 30%, ví dụ, trong thử nghiệm của Ví dụ 4. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tăng hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK lên ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 80%, hoặc 100%, ví dụ, trong thử nghiệm của Ví dụ 5. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể tăng hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK đến ít nhất khoảng 60% hoặc 70% tế bào đích bị tiêu diệt khi E/T = 5, đến ít nhất khoảng 75% hoặc 85% tế bào đích bị tiêu diệt khi E/T = 12, hoặc đến ít nhất khoảng 85% hoặc 95% tế bào đích bị tiêu diệt khi E/T = 25, ví dụ, trong thử nghiệm của Ví dụ 5.

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp điều biến (ví dụ, kích thích hoặc ức chế) đáp ứng miễn dịch ở đối tượng được đề xuất. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây, (*ví dụ,* lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng TIM-3), một mình hoặc kết hợp với một hoặc

nhiều chất hoặc quy trình (ví dụ, kết hợp với các chất điều biến miễn dịch khác), sao cho đáp ứng miễn dịch ở đối tượng này được điều biến. Theo một số phương án, phân tử kháng thể này tăng cường, kích thích hoặc làm tăng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng này. Theo một số phương án, phân tử kháng thể ức chế, giảm, hoặc trung hòa đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Đối tượng có thể là động vật có vú, ví dụ, khỉ, linh trưởng, tốt hơn là linh trưởng bậc cao hơn, ví dụ, con người (ví dụ, bệnh nhân mắc hoặc có nguyên cơ mắc rối loạn được mô tả ở đây). Theo một số phương án, đối tượng này có nhu cầu tăng cường đáp ứng miễn dịch, và theo một số phương án, đối tượng này có nhu cầu ức chế đáp ứng miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng này mắc hoặc có nguyên cơ mắc rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, bệnh ung thư hoặc rối loạn do truyền nhiễm như được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này bị hoặc có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch. Ví dụ, đối tượng đang trải qua hoặc đã trải qua điều trị hóa trị và/hoặc xạ trị. Ngoài ra, hoặc kết hợp, đối tượng này bị hoặc có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch do kết quả xâm nhiễm.

Theo một khía cạnh, phương pháp điều trị (ví dụ, một hoặc nhiều tiến trình trì hoãn, ức chế, hoặc giảm) bệnh ung thư hoặc khối u ở đối tượng được đề xuất. Phương pháp bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc quy trình. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều biến phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích) hoặc chất điều biến của phân tử chất ức chế (ví dụ, chất ức chế của chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch), ví dụ, như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp giảm hoặc ức chế tăng trưởng các tế bào khối u hoặc tế bào ung thư (ví dụ, điều trị bệnh ung thư) ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất thứ hai, ví dụ, chất điều biến miễn dịch (ví dụ, chất kháng PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế LAG-3 hoặc chất ức chế CEACAM-1 (*ví dụ*, kháng thể), hoặc tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, bệnh ung thư được điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch, bao

gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy, ví dụ, u đa tủy), và ung thư di căn. Theo một phương án, bệnh ung thư này là khối u rắn. Các ví dụ về các loại khối u rắn bao gồm các khối u ác tính, ví dụ, các loại ung thư mô liên kết và các loại ung thư biểu mô, ví dụ, các bệnh ung thư biểu mô tuyến của nhiều hệ thống cơ quan khác nhau, chẳng hạn như các bệnh ung thư biểu mô tuyến ảnh hưởng đến phổi, ngực, buồng trứng, hệ bạch huyết, dạ dày-ruột (ví dụ, ruột kết), hậu môn, các bộ phận sinh dục và ống niệu sinh dục (ví dụ, thận, tế bào biểu mô niệu, tế bào bàng quang, tuyến tiền liệt), họng, CNS (ví dụ, tế bào thần kinh hệ đệm, tế bào thần kinh hoặc tế bào não), đầu và cổ, da (ví dụ, u hắc tố), và tuyến tụy, cũng như các bệnh ung thư biểu mô tuyến bao gồm các bệnh u ác tính chẳng hạn như các bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non và bệnh ung thư thực quản. Bệnh ung thư này có thể là ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung, giai đoạn muộn hoặc bệnh ung thư giai đoạn di căn.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là được chọn từ bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi hoặc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, bệnh NSCLC với mô có vảy và/hoặc mô không có vảy, hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến NSCLC)), u hắc tố (ví dụ, u hắc tố giai đoạn muộn), bệnh ung thư thận (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận), bệnh ung thư gan (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan), bệnh u tủy (ví dụ, bệnh đa u tủy), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú (ví dụ, bệnh ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả trong số các thụ thể thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, ví dụ, bệnh ung thư vú dạng bộ ba âm tính thụ thể), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư đầu và cổ (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ (HNSCC), bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư dạ dày-thực quản (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản), bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư mũi-họng-hầu, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh tăng sinh tế bào lympho (ví dụ, bệnh tăng sinh tế bào lympho sau cấy ghép) hoặc bệnh ung thư máu, (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào T, u lympho tế bào B, hoặc u lympho không Hogdkin), hoặc bệnh bạch cầu (*ví dụ*, bệnh bạch cầu dạng tủy hoặc bệnh bạch cầu dạng lympho).

Theo một phương án khác, bệnh ung thư này được chọn từ các loại ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư biểu mô giai đoạn muộn hoặc ung thư biểu mô giai đoạn di căn), u hắc tố hoặc ung thư biểu mô phổi, ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u hắc tố, ví dụ, u hắc tố giai đoạn muộn. Theo một phương án, bệnh ung thư này là u hắc tố giai đoạn muộn hoặc u hắc tố không thể cắt bỏ không hưởng ứng các liệu pháp điều trị khác. Theo các phương án khác, bệnh ung thư này là u hắc tố mang đột biến BRAF (ví dụ, đột biến V600 ở BRAF). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng sau khi điều trị bằng kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab) cùng hoặc không cùng với chất ức chế BRAF (*ví dụ*, vemurafenib hoặc dabrafenib).

Theo một phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư biểu mô gan, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô gan giai đoạn muộn, có hoặc không có sự xâm nhiễm của virut, ví dụ, bệnh viêm gan do virut mạn tính.

Theo một phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh u tủy, ví dụ, u đa tủy.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư thận, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, RCC giai đoạn di căn, ung thư biểu mô tế bào thận tế bào làm sạch (CCRCC) hoặc ung thư biểu mô tế bào nhú thận).

Theo một phương án, vi môi trường của bệnh ung thư này có mức độ biểu hiện PD-L1 tăng. Ngoài ra, hoặc kết hợp với, vi môi trường của bệnh ung thư này có thể có sự biểu hiện IFNγ và/hoặc CD8 gia tăng.

Theo một số phương án, đối tượng này có, hoặc được xác định là có, khối u có một hoặc nhiều trong số nồng độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao, hoặc là các tế bào lympho thâm nhập khối u (TIL)+ (ví dụ, như có số lượng TIL tăng), hoặc cả hai. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này có, hoặc được xác định là có, khối u có nồng độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và đó là TIL+. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao

gồm xác định đối tượng dựa trên việc có khối u có một hoặc nhiều nồng độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao hoặc như là TIL+, hoặc cả hai. Theo các phương án cụ thể, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên việc có khối u có nồng độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và là TIL+. Theo một số phương án, các khối u có TIL+ dương tính với CD8 và IFNγ. Theo một số phương án, đối tượng này có, hoặc được xác định là có, tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với một, hai, hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ cao. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này có, hoặc được xác định là có tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với một, hai, hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ cao.

Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm việc xác định đối tượng dựa trên việc có tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với một, hai, hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ cao. Theo các phương án cụ thể, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm việc xác định đối tượng dựa trên việc có tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với một, hai, hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ cao. Theo một số phương án, đối tượng này có, hoặc được xác định là có, một, hai, hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ, và một hoặc nhiều trong số bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào vảy hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi; bệnh ung thư đầu và cổ; bệnh ung thư cổ tử cung tế bào vảy; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư thực quản; bệnh ung thư tuyến giáp; u hắc tố, và/hoặc bệnh ung thư mũi-họng-hầu (NPC). Theo các phương án cụ thể, các phương pháp được mô tả ở đây ngoài ra còn mô tả việc xác định đối tượng dựa trên có một, hai, hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ, và một hoặc nhiều trong số bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào vảy hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi; bệnh ung thư đầu và cổ; bệnh ung thư cổ tử cung tế bào vảy; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư tuyến giáp; u hắc tố, và/hoặc bệnh ung thư mũi-họng-hầu.

Theo một số phương án, đối tượng có, hoặc được xác định là có, khối u có một, hai, hoặc nhiều trong số nồng độ hoặc biểu hiện PD-1 cao, nồng độ hoặc biểu hiện TIM-3 cao, và/hoặc mức độ thâm nhập của các tế bào T điều hòa trong khối u cao, ví dụ, số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm Tregs có mặt trong khối u là cao. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này có, hoặc được xác định là có, khối u có nồng độ hoặc mức độ biểu hiện PD-1 và

TIM-3 cao, và nồng độ cao, ví dụ, số lượng, hoặc tế bào T điều hòa trong khối u. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm việc xác định đối tượng dựa trên một, hai, hoặc nhiều trong số tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với PD-1, tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với TIM-3, và/hoặc mức độ thâm nhập các tế bào T điều hòa trong khối u cao, ví dụ, số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm Tregs có mặt trong khối u cao. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm việc xác định đối tượng dựa trên một, hai, hoặc nhiều trong số tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với PD-1 cao, tỷ lệ phần trăm các tế bào dương tính đối với TIM-3 cao, và/hoặc mức độ thâm nhập của các tế bào T điều hòa trong khối u cao, ví dụ, số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm Tregs có mặt trong khối u cao, và một hoặc nhiều trong số bệnh ung thư phổi, ví dụ,bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC); bệnh ung thư tế bào gan, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan; hoặc bệnh ung thư buồng trứng, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng.

Các phương pháp và các chế phẩm được bộc lộ ở đây hữu ích để điều trị các dạng bệnh ung thư giai đoạn di căn liên quan đến các bệnh ung thư nêu trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị bệnh xâm nhiễm ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc quy trình (ví dụ, một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch).

Vẫn theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên ở trong đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng: (i) kháng nguyên này; và (ii) kháng thể kháng TIM-3, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, sao cho việc đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên này được tăng cường. Kháng nguyên có thể là, ví dụ, kháng nguyên của khối u, kháng nguyên của virut, kháng nguyên của vi khuẩn hoặc kháng nguyên từ tác nhân gây bệnh.

Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được dùng cho đối tượng theo cách ảnh hưởng đến toàn bộ cơ thể (ví dụ, qua đường miệng, qua đường ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, qua đường trực tràng, qua đường bên trong bắp, qua đường bên trong màng bụng, qua đường bên trong mũi, qua da, hoặc bằng cách hít hoặc đặt bên trong

khoang cơ thể), dùng tại chỗ, hoặc bằng cách sử dụng với các loại màng nhầy, chẳng hạn như các ống ở mũi, cổ họng và phế quản.

Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng một mình ở dạng không liên hợp, hoặc có thể gắn với chất A, ví dụ, chất hoặc thành phần gây độc tế bào (ví dụ, dược chất có hoạt tính điều trị; chất phát bức xạ; các phân tử có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật; hoặc protein sinh học (ví dụ, protein độc tố) hoặc hạt (ví dụ, hạt virut tái tổ hợp, ví dụ, qua protein có vỏ của virut). Ví dụ, kháng thể kháng TIM-3 có thể được ghép cặp với đồng vị phóng xạ chẳng hạn như chất phát xạ tia α, chất phát xạ tia β, hoặc chất phát xạ tia γ, hoặc chất phát xạ tia β và tia γ.

Liều dùng và chế độ điều trị của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng theo cách tiêm (ví dụ, dưới da hoặc trong tĩnh mạch) ở liều là khoảng 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Lịch trình liều này có thể thay đổi từ, ví dụ, 1 lần/tuần đến 1 lần/ 2, 3, hoặc 4 tuần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg sử dụng cách tuần.

Các phân tử kháng thể được mô tả ở đây được ưu tiên hơn để dùng trong các phương pháp được mô tả ở đây, mặc dù các kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng thay thế, hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng TIM-3 theo sáng chế.

Kết hợp các liệu pháp điều trị

Các phương pháp và các chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức điều trị khác. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, kết hợp với chất gây độc tế bào, ở lượng có hiệu quả phòng hoặc điều trị rối loạn đã nêu. Phân tử kháng thể và chất gây độc tế bào này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt.

Sự kết hợp và trình tự bất kỳ của các phân tử kháng thể kháng TIM-3 và các phương thức điều trị khác có thể được sử dụng. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 và/hoặc các phương thức điều trị khác có thể được dùng trong suốt các chu trình rối loạn có triệu chứng hoạt động, hoặc trong suốt chu trình thuyên giảm hoặc bệnh có ít triệu chứng hơn. Phân tử

kháng thể kháng TIM-3 và các phương thức điều trị khác có thể được sử dụng trước khi điều trị, sử dụng cùng lúc, sử dụng sau khi điều trị, hoặc sử dụng trong suốt quá trình thuyên giảm rối loạn này.

Theo các phương án cụ thể, các phương pháp và các chế phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa trị, liệu pháp điều trị chống ung thư khác (ví dụ, liệu pháp điều trị chống ung thư được định hướng, liệu pháp gen, liệu pháp dùng virut, liệu pháp ARN cấy ghép tủy xương, liệu pháp nano, hoặc các thuốc tiêu diệt khối u), chất gây độc tế bào, các liệu pháp điều trị nhờ vào miễn dịch (ví dụ, các liệu pháp điều trị miễn dịch xytokin hoặc các liệu pháp điều trị miễn dịch nhờ tế bào), các quy trình phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ vú) hoặc các quy trình chiếu xạ, hoặc sự kết hợp của các biện pháp bất kỳ trong số các biện pháp nêu trên. Liệu pháp điều trị bổ sung có thể ở dạng liệu pháp điều trị bổ trợ hoặc liệu pháp điều trị bổ trợ mới. Theo một số phương án, liệu pháp điều trị bổ sung chất ức chế enzym (ví dụ, chất ức chế enzym phân tử nhỏ) hoặc chất ức chế di căn. Chất gây độc tế bào điển hình có thể được sử dụng kết hợp với bao gồm các chất chống vi ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống chuyển hóa, chất ức chế phân bào, các chất alkyl hóa, các anthraxyclin, các vinca alkaloit, các chất xen lớp, các chất có khả năng cản trở con đường khuếch đại tín hiệu, các chất thúc đẩy quá trình chết theo chương trình, các chất ức chế proteosom, và xạ trị (*ví dụ*, xạ trị khu trú hoặc toàn bộ cơ thể (ví dụ, chiếu xạ tia gama). Theo các phương án khác, liệu pháp điều trị bổ sung là phẫu thuật hoặc xạ trị, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án khác, liệu pháp điều trị bổ sung là liệu pháp điều trị hướng đến một hoặc nhiều con đường PI3K/AKT/mTOR, chất ức chế HSP90, hoặc chất ức chế tubulin.

Ngoài ra, hoặc kết hợp với các tổ hợp nêu trên, các phương pháp và các tổ hợp được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều: chất điều biến miễn dịch (ví dụ, phân tử chất đồng kích thích hoặc chất hoạt hóa hoặc chất ức chế một phân tử chất ức chế, ví dụ, phân tử điểm kiểm tra miễn dịch); vacxin, ví dụ, vacxin điều trị bệnh ung thư; hoặc các dạng khác của liệu pháp miễn dịch tế bào.

Các phương án kết hợp và sử dụng điển hình mà không giới hạn của các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm các phương án sau.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều biến phân tử đồng kích thích hoặc phân tử chất ức chế, ví dụ, chất đồng ức chế phối tử hoặc thụ thể.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều biến, ví dụ, chất chủ vận, của phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích này được chọn từ chất chủ vận (ví dụ, kháng thể chủ vận hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc liên hợp hòa tan) của phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 hoặc CD83.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế của phân tử chất ức chế (hoặc điểm kiểm tra miễn dịch) được chọn từ PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và/hoặc TGFR beta. Việc ức chế phân tử chất ức chế có thể được tiến hành bằng cách ức chế ở mức độ ADN, ARN hoặc protein. Theo các phương án, axit nucleic có tác dụng ức chế (ví dụ, dsARN, sARNi hoặc shARN), có thể được sử dụng để ức chế biểu hiện của phân tử chất ức chế. Theo các phương án khác, chất ức chế của tín hiệu có tính ức chế là, polypeptit, ví dụ, phối tử hòa tan, hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn với phân tử chất ức chế. Theo một phương án, chất ức chế này là phối tử hòa tan (ví dụ, CTLA-4-Ig), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể gắn với PD-L1, PD-L2 hoặc CTLA-4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CTLA-4, ví dụ, ipilimumab, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ: u hắc tố, ví dụ, u hắc tố di căn; bệnh ung thư phổi, ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ; hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng sau khi điều trị bằng kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab) cùng hoặc không cùng với chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng PD-1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng TIM-3 (hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM (ví dụ, chất ức chế CEACAM-1, chất ức chế CEACAM-3 và/hoặc chất ức chế CEACAM-5), ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-1. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-3. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 này được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-5, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-5.

Chế phẩm kết hợp của kháng thể được đề cập ở đây có thể được sử dụng tách riêng, ví dụ, như các kháng thể tách riêng hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc được liên kết, ví dụ, như là phân tử kháng thẻ có hai vị trí đặc hiệu hoặc phân tử kháng thẻ có ba vị trí đặc hiệu. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm phân tử kháng thể kháng TIM-3 và kháng PD-1, kháng CEACAM (*ví dụ*, kháng CEACAM-1, kháng CEACAM-3 và/hoặc kháng CEACAM-5), hoặc kháng thể kháng TIM-3, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, được sử dụng. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của kháng thể được đề cập ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc bệnh lý huyết học ác tính).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với xytokin. Xytokin này có thể được sử dụng như một phân tử dung hợp với phân tử kháng thể kháng TIM-3, hoặc như các chế phẩm tách rời. Theo một phương án, kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với một, hai, ba hoặc nhiều xytokinin, ví dụ, như một phân tử dung hợp, hoặc như các chế phẩm tách rời. Theo một phương án, xytokin này là in-tơ-lơ-kin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có vị trí đặc hiệu gắn kết thứ

nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với TIM-3), vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, LAG-3 hoặc PD-1), và được nối tùy ý với miền in-tơ-lơ-kin (ví dụ, IL-12) ví dụ, IL-12 có chiều dài đủ hoặc một phần của nó. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và xytokin này được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn).

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng đặc hiệu HLA C, ví dụ, kháng thể đặc hiệu với các thụ thể tương tự phân tử globulin miễn dịch tế bào tiêu diệt (còn được đề cập đến ở đây như là "kháng thể kháng KIR"). Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng KIR được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn, ví dụ, khối u rắn ở giai đoạn muộn).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với liệu pháp điều trị miễn dịch tế bào (ví dụ, Provenge® (ví dụ, Sipuleucel-T)), và tùy ý kết hợp với xyclophosphamit. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3, Provenge® và/hoặc xyclophosphamit được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với vacxin, ví dụ, vacxin phòng ung thư, (*ví dụ*, vacxin phòng bệnh ung thư biểu mô thận tế bào đuôi gai (DC-RCC)). Theo một phương án, vacxin này có nguồn gốc peptit, có nguồn gốc ADN, có nguồn gốc ARN, hoặc có nguồn gốc kháng nguyên, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án, vacxin này chứa một hoặc nhiều peptit, axit nucleic (*ví dụ*, ADN hoặc ARN), kháng nguyên, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và vacxin DC-RCC được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô thận, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) giai đoạn di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào thận tế bào làm sạch (CCRCC)).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất hỗ trợ.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất hóa trị, và/hoặc liệu pháp miễn dịch. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng để điều trị bệnh u tủy, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều trong số: hóa trị hoặc các chất chống ung thư khác (ví dụ, các chất tương tự thalidomit, ví dụ, lenalidomit), kháng thể kháng PD-1, các tế bào đuôi gai bị xung bởi kháng nguyên tử khối u, các thể dung hợp (ví dụ, dung hợp điện) của các tế bào ung thư và các tế bào đuôi gai, hoặc vacxin phòng chứa idiotyp globulin miễn dịch được tạo ra bởi các tế bào huyết tương ác tính. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 để điều trị bệnh u tủy, ví dụ, bệnh đa u tủy.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với hóa trị để điều trị bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng với phổi tiêu chuẩn, ví dụ, NSCLC, hóa trị, ví dụ, liệu pháp điều trị cực đôi platin, để điều trị bệnh ung thư phổi. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với chất ức chế indoleamin-pyrol 2,3-dioxygenaza (IDO) (ví dụ, INCB24360) trong đối tượng mắc bệnh ung thư ở giai đoạn muộn hoặc giai đoạn di căn (ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh ung thư NSCLC tái phát và ở giai đoạn di căn).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều: chiến lược điều trị dựa vào miễn dịch (ví dụ, intơlơkin-2 hoặc intơferon-α), chất hướng mục tiêu (ví dụ, chất ức chế VEGF, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng với VEGF); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib; chất ức chế ARNi; hoặc chất ức chế chất trung gian xuôi dòng của con đường truyền tín hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế đích ở động vật có vú của rapamuxin (mTOR), ví dụ, everolimus và temsirolimus. Tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp này có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận tế bào làm sạch (CCRCC)) hoặc RCC giai đoạn di căn.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng kết hợp với chất ức chế MEK (ví dụ, chất ức chế MEK như được mô tả ở đây). Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng TIM-3 và chất ức chế MEK được sử dụng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh

ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp này được chọn từ u hắc tố, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ác tính về máu hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận. Theo các phương án cụ thể, bệnh ung thư bao gồm BRAF đột biến (*ví dụ*, BRAF đột biến V600E), BRAF kiểu dại, KRAS kiểu dại hoặc KRAS hoạt hóa đột biến. Bệnh ung thư có thể ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung bình hoặc giai đoạn muộn.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với một, hai hoặc tất cả trong số oxaliplatin, leucovorin hoặc 5-FU (ví dụ, cùng điều trị với FOLFOX). Ngoài ra hoặc trong chế phẩm kết hợp, chế phẩm kết hợp còn bao gồm chất ức chế VEGF (ví dụ, chất ức chế VEGF như được bộc lộ ở đây). Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp gồm kháng thể kháng TIM-3, chất cùng dùng trong điều trị FOLFOX, và chất ức chế VEGF được sử dụng để điều trị bệnh ung thư (*ví dụ*, bệnh ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp này được chọn từ u hắc tố, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ác tính về máu hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận. Bệnh ung thư có thể ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung bình hoặc giai đoạn muộn.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng với chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, axitinib) để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận và các loại khối u rắn khác.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng chất định vị thụ thể 4-1BB (ví dụ, kháng thể kích thích truyền tín hiệu qua 4-1BB (CD-137), ví dụ, PF-2566). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, axitinib) và chất định vị thụ thể 4-1BB.

Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể gắn với chất A, ví dụ, chất hoặc thành phần gây độc tế bào (ví dụ, dược chất có hoạt tính điều trị; chất phát bức xạ; các phân tử có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật; hoặc protein sinh học (ví dụ, protein độc tố) hoặc particle (ví dụ, hạt virut tái tổ hợp, ví dụ, qua protein có vỏ của virut). Ví dụ, kháng thể có

thể được ghép cặp với đồng vị phóng xạ chẳng hạn như chất phát xạ tia α, chất phát xạ tia β, hoặc chất phát xạ tia γ, hoặc chất phát xạ tia β và phát xạ tia γ.

Liệu pháp điều trị kết hợp bổ sung

Các phương pháp và các chế phẩm được mô tả ở đây (*ví dụ*, các kháng thể kháng TIM-3 và phương pháp sử dụng chúng) có thể được sử dụng kết hợp với các chất hoặc các phương thức điều trị bệnh khác, ví dụ, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều chất được liệt kê trong bảng 6. Theo một phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế bao gồm PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), hoặc CTLA-4)), ngoài ra còn bao gồm việc sử dụng chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều chất được liệt kê trong bảng 6, ở lượng có hiệu quả để phòng hoặc điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn như được mô tả ở đây, ví dụ, bệnh ung thư. Khi được sử dụng kết hợp, phân tử kháng thể kháng TIM-3, chất bổ sung này (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, có thể được sử dụng ở lượng hoặc liều lượng cao hơn, thấp hơn hoặc giống với lượng hoặc liều dùng của mỗi chất này khi được dùng riêng rẽ, ví dụ, khi là liệu pháp điều trị đơn. Theo các phương án cụ thể, lượng hoặc liều lượng được sử dụng của kháng thể kháng TIM-3, chất bổ sung này (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, thấp hơn (ví dụ, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, hoặc ít nhất 50%) so với lượng của mỗi chất khi được sử dụng riêng rẽ, ví dụ, khi là liệu pháp điều trị đơn. Theo các phương án khác, lượng hoặc liều lượng được sử dụng của kháng thể kháng TIM-3, chất bổ sung này (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, tạo nên tác dụng mong muốn (ví dụ, điều trị bệnh ung thư) thấp hơn (thấp hơn ví dụ, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, hoặc ít nhất 50%).

Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều chất được liệt kê trong bảng 6. Theo một phương án, bệnh ung thư này là được chọn từ bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC với mô có vảy và/hoặc mô không có vảy, hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến NSCLC), hoặc được bộc lộ trong công bố trong bảng 6. Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều: 1) chất ức chế protein kinaza C (PKC); 2) chất ức chế protein sốc nhiệt

90 (HSP90); 3) chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và/hoặc mục tiêu của rapamyxin (mTOR); 4) chất ức chế xytocrom P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17 hoặc chất ức chế 17alpha-hyđroxylaza/C17-20 Lyaza); 5) chất chelat hóa sắt; 6) chất ức chế aromataza; 7) chất ức chế p53, ví dụ, chất ức chế tương tác p53/Mdm2; 8) chất cảm ứng tế bào chết theo chương trình; 9) chất ức chế hình thành mạch mới; 10) chất ức chế tổng hợp aldosteron; 11) chất ức chế thụ thể được làm phẳng (smoothened -SMO); 12) chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR); 13) chất ức chế truyền tín hiệu Wnt; 14) chất ức chế CDK4/6; 15) chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGFR2)/thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 4 (FGFR4); 16) chất ức chế yếu tố kích thích cụm đại thực bào (M-CSF); 17) chất ức chế một hoặc nhiều trong số c-KIT, giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC; 18) chất ức chế một hoặc nhiều trong số VEGFR-2 (ví dụ, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT hoặc Raf kinaza C; 19) chất chủ vận somatostatin và/hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng; 20) chất ức chế kinaza của u lympho thoái biến; 21) chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGF-1R); 22) chất ức chế P-Glycoprotein 1; 23) chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGFR); 24) chất ức chế BCR-ABL kinaza; 25) chất ức chế FGFR; 26) chất ức chế CYP11B2; 27) chất ức chế HDM2, ví dụ, chất ức chế tương tác HDM2-p53; 28) chất ức chế tyrosin kinaza; 29) chất ức chế c-meT; 30) chất ức chế JAK; 31) chất ức chế DAC; 32) chất ức chế 11β-hyđroxylaza; 33) chất ức chế IAP; 34) chất ức chế PIM kinaza; 35) chất ức chế Porcupin; 36) chất ức chế BRAF, ví dụ, BRAF V600E hoặc BRAF kiểu dại; 37) chất ức chế HER3; 38) chất ức chế MEK; hoặc 39) chất ức chế lipit kinaza, *ví dụ*, như được mô tả ở đây và trong bảng 6.

Theo một phương án, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất trong số: Hợp chất A8, Hợp chất A17, Hợp chất A23, Hợp chất A24, Hợp chất A27, Hợp chất A29, Hợp chất A33, và Hợp chất A13.

Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất trong số: Hợp chất A5, Hợp chất A8, Hợp chất A17, Hợp chất A23, Hợp chất A24, Hợp chất A29, và Hợp chất A40.

Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất trong số: Hợp chất A9, Hợp chất A16, Hợp chất A17, Hợp chất A21, Hợp chất A22, Hợp chất A25, Hợp chất 28, Hợp chất A48, và Hợp chất 49.

Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai được chọn từ chất điều biến con đường chết theo chương trình, ví dụ, chất ức chế IDH1, hoặc chất ức chế Bcl-2 hoặc chất ức chế Bcl-XL. Theo một phương án, chất điều trị thứ hai được chọn từ Hợp chất A21, A14 hoặc tổ hợp của chúng. Không bị rằng buộc bởi lý thuyết, TIM-3 được biết là tương tác với PtdSer, có xu hướng được bộc lộ trên bề mặt của các tế bào gây chết theo chương trình, và có thể gây ra ức chế miễn dịch. Việc ngăn chặn tương tác PtdSer-TIM-3, ví dụ, sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây có thể làm thuyên giảm hoặc vượt qua ức chế miễn dịch.

Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai là chất ức chế CSF-1R, ví dụ, chất ức chế phân tử nhỏ hoặc kháng thể kháng CSF-1R (chẳng hạn như Hợp chất A15 hoặc A33). Các chất điều trị thứ hai này có thể ức chế đại thực bào (ví dụ, đại thực bào M2). Theo các phương án cụ thể, chất điều trị thứ hai này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự chuyển đổi thành đại thực bào M1.

Theo các phương án, chất điều trị thứ hai được dùng ở liều dùng có tác dụng điều trị hoặc thấp hơn liều dùng có tác dụng điều trị. Theo các phương án cụ thể, nồng độ của chất điều trị thứ hai này được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, khi chất điều trị thứ hai được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng TIM-3 thấp hơn so với khi chất điều trị thứ hai được dùng riêng rẽ. Theo các phương án cụ thể, nồng độ của phân tử kháng thể kháng TIM-3 được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, khi phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều trị thứ hai thấp hơn so với khi phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng riêng rẽ. Theo các phương án cụ thể, trong liệu pháp điều trị kết hợp, nồng độ của chất điều trị thứ hai này được yêu cầu để đạt được sự ức chế, ví dụ, ức chế trăng trưởng, thấp hơn liều có tác dụng điều trị của chất điều trị thứ hai khi là liệu pháp điều trị đơn, *ví dụ*, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90%. Theo các phương án cụ thể, trong liệu pháp điều trị kết hợp, nồng độ của phân tử kháng thể kháng TIM-3 được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, thấp hơn liều có tác dụng điều trị của phân

tử kháng thể kháng TIM-3 khi là liệu pháp điều trị đơn, *ví dụ*, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% .

Phát hiện

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp phát hiện sự có mặt của TIM-3 trong mẫu, ví dụ, *in vitro* hoặc *in vivo* (ví dụ, mẫu sinh học, ví dụ, mẫu máu, huyết thanh, tinh dịch hoặc nước tiểu, hoặc mẫu sinh thiết mô, ví dụ, từ thương tổn do ung thư hoặc tăng sinh). các phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để đánh giá (ví dụ, giám sát quá trình điều trị hoặc tiến trình, chẩn đoán và/hoặc giai đoạn rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, rối loạn tự miễn, bệnh ung thư, hoặc bệnh xâm nhiễm, trong đối tượng). Phương pháp này có thể bao gồm: (i) cho mẫu tiếp xúc với (và tùy ý, mẫu tham chiếu, *ví dụ*, mẫu đối chứng), hoặc sử dụng, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, dưới các điều kiện cho phép tương tác xuất hiện, và (ii) phát hiện có tạo thành hay không tạo thành phức giữa phân tử kháng thể và mẫu này (và tùy ý, mẫu tham chiếu, *ví dụ*, mẫu đối chứng). Sự tạo thành phức là chỉ thị cho sự có mặt của TIM-3, và có thể chỉ thị độ phù hợp hoặc nhu cầu đối với sự điều trị được mô tả ở đây. Phương pháp này có thể bao gồm, *ví dụ*, hóa mô miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch, đếm tế bào chảy, các hạt từ được tạo phức với phân tử kháng thể, thử nghiệm ELISA, các kỹ thuật PCR (*ví dụ*, RT-PCR).

Đặc trưng là, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp chẩn đoán *in vivo* và các phương pháp chẩn đoán *in vitro* được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng cơ chất có thể phát hiện được để tạo điều kiện thuận lợi để phát hiện chất gắn kết có gắn hay không gắn. Các chất có thể phát hiện được thích hợp bao gồm nhiều enzym, nhóm ngoại, vật liệu huỳnh quang, vật liệu phát quang, vật liệu thuận từ (ví dụ, vật liệu hoạt hóa cộng hưởng từ hoạt nhân), và các vật liệu phóng xạ khác nhau có hoạt tính sinh học.

Các phương án bổ sung đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm: xác định bên trong mẫu (ví dụ, mẫu chứa tế bào ung thư và tùy ý chứa tế bào miễn dịch của bệnh nhân chẳng hạn như TIL) sự có mặt của một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, hoặc IFN-γ, theo cách đó đưa ra đánh giá đối với một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, và IFN-γ. Ngoài ra phương pháp này có thể bao gồm việc so sánh các giá trị của PD-

L1, CD8, và/hoặc IFN-γ với giá trị tham chiếu, ví dụ, giá trị của mẫu đối chứng. Nếu các giá trị của PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ lớn hơn giá trị tham chiếu, ví dụ, giá trị của mẫu đối chứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng TIM-3 (ví dụ, kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, theo cách đó nhằm điều trị bệnh ung thư. Bệnh ung thư này có thể là, ví dụ, bệnh ung thư được mô tả ở đây, chẳng hạn như bệnh ung thư phổi (có vảy), bệnh ung thư phổi (biểu mô tuyến), bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư cổ tử cung (có vảy), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến giáp, u hắc tố, bệnh ung thư mũi-họng-hầu, hoặc bệnh ung thư vú, ví dụ, bệnh ung thư vú TN, ví dụ, bệnh ung thư vú IM-TN. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú ER+ hoặc bệnh ung thư tuyến tụy.

Cũng được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm: xét nghiệm mẫu (ví dụ, mẫu chứa tế bào ung thư của đố itượng) về sự có mặt của PD-L1, theo cách đó xác định giá trị PD-L1, so sánh giá trị PD-L1 này với giá trị mẫu đối chứng, và nếu giá trị PD-L1 lớn hơn giá trị mẫu đốichứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng TIM-3 (ví dụ, kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1, theo cách đó nhằm điều trị bệnh ung thư. Bệnh ung thư này có thể là, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây, chẳng hạn như bệnh ung thư là ung thư biểu mô tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào có vảy (SCC) NSCLC, hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất các kit chẩn đoán hoặc điều trị bao gồm các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây và hướng dẫn sử dụng.

Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp giữa một hoặc nhiều khía cạnh và/hoặc phương án bất kỳ được trình bày sau đây, cũng như sự kết hợp với một hoặc nhiều phương án bất kỳ được trình bày sau đây trong phần Mô tả chi tiết sáng chế và phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Các đặc điểm, đối tượng, và ưu điểm khác của chế phẩm kết hợp và các phương pháp theo sáng chế sẽ được cụ thể hóa từ phần mô tả và các hình vẽ, và trong phân Yêu cầu bảo hộ.

Các fig. và các bảng được đưa ra trong bản mô tả.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Mỗi Fig. này được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả.

Các Fig. 1A-1B biểu dễn kháng thể kháng TIM-3 điển hình. Fig. 1A cung cấp vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của ABTIM3 (lần lượt là các SEQ ID NO: 1 và 2, theo thứ tự xuất hiện). Fig. 1B cung cấp kết quả sắp hàng trình tự giữa vùng biến đổi của ABTIM3 và các kháng thể dòng mầm của chuột (chuột nhắt) (lần lượt là các SEQ ID N: 134 và 135, theo thứ tự xuất hiện). CDR được đóng khung (được thể hiện bằng chữ trắng trên nền đen trong các tài liệu ưu tiên).

Các Fig. 2A-2E minh họa sự gắn kết và hoạt động của nhiều kháng thể kháng TIM-3 khác nhau. Fig. 2A tóm tắt dữ liệu về ái lực đối kháng thể ABTIM3 của chuột và kháng thể gắn kết TIM-3 khác. Fig. 2B cho thấy đường cong gắn kết của một tập hợp các kháng thể cho TIM-3 của người trong các tế bào chuyển nhiễm. Fig. 2C cho thấy đường cong gắn kết của tập hợp thứ hai của các kháng thể, bao gồm ABTIM3 (các tam giác) đối với TIM-3 của người trong các tế bào chuyển nhiễm. Fig. 2D cho thấy đường cong gắn kết của ABTIM3 và các kháng thể kháng TIM-3 khác đối với TIM-3 của khỉ cynomolgus. Fig. 2E cho thấy ái lực của một số kháng thể kháng TIM-3 đối với TIM-3 của khỉ cynomolgus. Kháng thể đơn dòng ABTIM3 có ái lực cao nhất trong số các kháng thể thử nghiệm trong các thí nghiệm này, thể hiện nó có khả năng phản ứng chéo tốt với các mục tiêu là người và khỉ.

Các Fig. 3A-3B cho thấy các kháng thể đơn dòng kháng TIM-3, chứa ABTIM3, gắn với miền IgV, trong khi 4A4 gắn với miền muxin. Fig. 3A minh họa cấu trúc tái tổ hợp được sử dụng để phân tích epitop. Fig. 3B cho thấy rằng kháng thể đơn dòng kháng TIM-3 này (kháng TIM-3 #3), và các kháng thể đơn dòng đối chứng kháng PD-L1 (kháng PD-L1 #1 và #2), gắn với protein thể khảm của Fig. 3A, trong khi kháng thể kháng TIM-3 #2 và ABTIM3 về cơ bản là không gắn.

Fig. 4 minh họa các kháng thể kháng TIM-3 kháng TIM-3 #2 và ABTIM3 ngăn chặn sự gắn kết của TIM-3 với PtdSer (phosphatidylserin).

Các Fig. 5A-5B minh họa kháng thể kháng TIM-3 ABTIM3 tăng cường tiết IFN-gama và tăng sinh trong các tế bào T CD4+ được IL-12 kích thích. Fig. 5A cho thấy kết

quả của thí nghiệm đại diện trong đó các tế bào được tiếp xúc với các kháng thể ABTIM3, kháng thể kháng TIM-3 #2, kháng thể mIgG1, và kháng thể đối chứng kháng PD-L1 (từ trái sang phải). Nồng độ IFN-gamma được đo bằng cách đếm tế bào chảy. Fig. 5B định lượng sự biểu hiện IFN-gamma trong các tế bào tiếp xúc với bốn kháng thể này.

Fig. 6 cho thấy sự ngăn chặn ABTIM3 tăng cường hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các tế bào NK tinh sạch.

Fig. 7 cho thấy các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người cạnh tranh để gắn kết với kháng thể ABTIM3 gốc của chuột trong thử nghiệm FACS.

Các Fig. 8A-8B minh họa các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người gắn với các tế bào biểu hiện TIM-3 của người. Fig. 8A cho thấy rằng các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người đã gắn với các tế bào biểu hiện huTIM-3 trong thử nghiệm FACS. Fig. 8B cho thấy rằng các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người cạnh tranh với ABTIM3 gốc của chuột đối với các tế bào biểu hiện huTIM-3 trong thử nghiệm FACS.

Các Fig. 9A-9B minh họa cấu trúc của Fab ABTIM3-hum21 gắn kết với TIM-3. Fig. 9A biểu diễn cấu trúc tổng quát của Fab ABTIM3-hum21 gắn kết với TIM-3. Được đánh dấu trong fig. này là 1) các vị trí gắn kết PtdSer, Ca^{2+} và Galectin-9 suy đoán trên TIM-3 của người và 2) tên của các mạch β và các vòng cuộn BC, FG và CC'. Fig. 9B biểu diễn ảnh chi tiết của các gốc **epitop** trên TIM-3 ABTIM3-hum21 (được biểu diễn là các que và được đánh dấu). Fig. 9B cho thấy các gốc 56-61 ("GACPVF") là SEQ ID NO: 136 và các gốc 119-127 ("NDEKFNLKL") là SEQ ID NO: 137.

Các Fig. 10A-10C biểu diễn sự so sánh **epitop** ABTIM3-hum21 với vị trí gắn kết CEACAM-1 trên TIM-3 của người. Fig. 10A biểu diễn sự so sánh các gốc gắn kết CEACAM-1 cốt yếu của TIM-3 (các gốc 117-120 ("IMND") được bộc lộ là SEQ ID NO: 138) (tấm bên trái, bề mặt màu ghi, các gốc được đánh dấu) và **epitop** ABTIM3-hum21 (tấm bên phải, bề mặt màu ghi, các gốc gối chồng với vị trí gắn kết CECAM1 được đánh dấu). Do TIM-3 được quay theo cùng một cách ở cả hai tấm, rõ ràng là **epitop** ABTIM3-hum21 gối chồng với vị trí gắn kết CEACAM-1. Fig. 10B biểu diễn K122 của TIM-3 tạo liên kết hyđro với CEACAM-1 (tấm bên trái), và bị ngăn chặn hoàn toàn bởi ABTIM3-hum21 (tấm bên phải). Fig. 10C biểu diễn hai góc nhìn xếp chồng cấu trúc TIM-3/ Fab

ABTIM3-hum21 và TIM-3/CEACAM-1, biểu diễn sự xung đột lớn giữa ABTIM3-hum21 và TIM-3, biểu thị ABTIM3-hum21 sẽ gián đoạn CEACAM-1 gắn kết với TIM-3.

Fig. 11 minh họa sự so sánh giữa sự xuyên màng nhờ PtdSer của TIM-3 của chuột (tấm bên trái) và gắn kết của ABTIM3-hum21 với TIM-3 của người (tấm bên phải). Hai cấu trúc TIM-3 này được quay theo cùng một cách. Góc tấn công của ABTIM3-hum21 giống với sự định hướng của màng được TIM-3 xuyên qua, gợi ý rằng ABTIM3-hum21 **sẽ** ngăn sự xuyên màng nhờ PtdSer của TIM-3.

Fig. 12 biểu diễn các dấu hiệu bệnh ung thư có sự biểu hiện TIM-3 (HAVCR2) cao nhất từ cơ sở dữ liệu TCGA.

Fig. 13 biểu diễn các dấu hiệu bệnh ung thư có dấu hiệu biểu hiện đại thực bào cao nhất từ cơ sở dữ liệu TCGA.

Fig. 14 biểu diễn các bệnh ung thư điển hình có tỷ lệ bệnh nhân có bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ tương đối cao.

Fig. 15 biểu diễn bệnh ung thư vú ER+ và bệnh ung thư tuyến tụy điển hình có tỷ lệ bệnh nhân có bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ tương đối thấp.

Fig. 16 biểu diễn tỷ lệ của các bệnh nhân ung thư vú điển hình có bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 17 biểu diễn tỷ lệ của các bệnh nhân ung thư ruột kết có bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 18 biểu diễn các peptit được giám sát trong thí nghiệm HDx-MS trên TIM-3 của người (các gốc 23 đến 135 ("SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERD VNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIK PAKVT") là SEQ ID NO: 139). Mỗi thanh là một peptit.

Fig. 19 minh họa sự khác nhau trong hấp thu đơteri giữa phức TIM-3 ABTIM3-hum03 (thanh màu xám) và phức TIM-3 ABTIM3-hum11 (thanh màu đen) đối với các axit amin 22 đến 127. Mọi sự khác biệt liên quan đến sự hấp thu đơteri của TIM-3 không gắn (đối chứng).

Fig. 20 cho thấy sự cạnh tranh giữa ABTIM3-hum21 và ABTIM3-hum03 và ABTIM3-hum11 để gắn kết với TIM3 của người, được xác định bằng thử nghiệm đếm tế bào chảy.

Fig. 21 biểu diễn đồ thị sensogram từ thử nghiệm cạnh tranh Biacore kiểm tra sự cạnh tranh giữa kháng thể thứ nhất và kháng thể thứ hai đối với TIM-3 của người được bất động.

Fig. 22 cho thấy ABTIM3 làm tăng sự tăng sinh trong môi trường nuôi cấy đồng thời chứa các tế bào đuôi gai và các tế bào T (môi trường nuôi cấy đồng thời DC-T). Môi trường nuôi cấy đồng thời DC-T không được ủ với kháng thể hoặc được ủ với chuỗi các pha loãng được chuẩn độ (0,01-25μg/ml) của các kháng thể sau: kháng thể IgG1 của chuột (đối chứng), kháng thể ABTIM3 của chuột hoặc kháng thể kháng TIM3 #3 của chuột.

Các Fig. 23A-23B cho thấy nồng độ của ABTIM3-hum11 được phát hiện trong huyết thanh theo thời gian ở chuột. Các liều dùng đề xuất được tiêm vào chuột hoặc chuột nhắt, và nồng độ của kháng thể trong mẫu máu được tính toán ở các thời điểm đề xuất. Fig. 23A biểu diễn giá trị trung bình nồng độ của BTIM3-hum11 trong huyết thanh của chuột sau khi sử dụng kháng thể. Fig. 23B cho thấy giá trị trung bình nồng độ của ABTIM3-hum11 trong huyết thanh của chuột nhắt sau khi sử dụng kháng thể.

Mô tả vắn tắt bảng

Mỗi bảng này được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả.

Bảng 1 tóm tắt trình tự của kháng thể kháng TIM-3 của chuột, ABTIM3.

Bảng 2 mô tả các trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của ABTIM3.

Bảng 3 mô tả các trình tự axit amin của CDR chuỗi nặng và CDR chuỗi nhẹ của ABTIM3.

Bảng 4 là phần tóm tắt các trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người và phân tử kháng thể kháng TIM-3 của chuột. Các phân tử kháng thể này bao gồm ABTIM3 của chuột và các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người: ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12,

ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, và ABTIM3-hum23. Các trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của CDR chuỗi nặng và trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của CDR chuỗi nhẹ và trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của vùng biến đổi trên chuỗi nặng và trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, và các trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của chuỗi nặng và trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của chuỗi nhẹ được biểu diễn trong bảng này.

Bảng 5 mô tả các trình tự axit amin vùng cố định của các chuỗi nặng IgG của người và chuỗi nhẹ kapa của người.

Bảng 6 là phần tóm tắt các chất điều trị được chọn có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 và các chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ*, một hoặc nhiều chất trong số: phân tử chất đồng kích thích hoặc chất hoạt hóa và/hoặc chất ức chế phân tử điểm kiểm tra miễn dịch) được mô tả ở đây. **Bảng 6** cung cấp từ trái sang phải như sau: Sự chỉ định hợp chất làm chất điều trị thứ hai, cấu trúc hợp chất, các công bố Patent bộc lộ hợp chất này.

Bảng 7 tóm tắt các giá trị K_D cho kháng thể kháng TIM-3 gắn với PBMC được kích hoạt.

Bảng 8 tóm tắt các giá trị K_D cho kháng thể kháng TIM-3 gắn với cấu trúc muxin PD-L1 IgV/TIM-3.

Bảng 9 tóm tắt các giá trị K_D cho tập hợp kháng thể kháng TIM-3 được làm giống nhu của người được đo bằng thử nghiệm Biacore.

Bảng 10 tóm tắt các giá trị K_D cho kháng thể kháng TIM-3 gắn với các tế bào biểu hiện TIM-3 của người.

Bảng 11 tóm tắt các giá trị K_D cho kháng thể kháng TIM-3 gắn với TIM-3-Ig.

Bảng 12 tóm tắt các trình tự axit amin được sử dụng để xác định cấu trúc tinh thể.

Bảng 13 tóm tắt các axit amin trong TIM-3 và kháng thể kháng TIM-3 tham gia trong tương tác gắn kết.

Bảng 14 tóm tắt các vòng thử nghiệm cạnh tranh Biacore.

Bảng 15 tóm tắt các kết quả của thử nghiệm cạnh tranh Biacore.

Bảng 16 tóm tắt đặc tính động dược học của ABTIM3-hum11.

Mô tả chi tiết sáng chế

Miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T-3 (TIM-3, còn được biết là thụ thể tế bào 2 của virut viêm gan A, và HAVCR2) là protein được biểu hiện trên bề mặt tế bào, ví dụ, trên các tế bào T được hoạt hóa CD4+ và được hoạt hóa CD8+, các tế bào T điều hòa tự nhiên (nTreg), các tế bào NK, và các tế bào bẩm sinh, ví dụ, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân và các tế bào đuôi gai (DC). TIM-3 thường không được biểu hiện trên các tế bào T non, nhưng được điều hòa tăng trên các tế bào T tác động, được hoạt hóa, ví dụ, trên tập hợp nhỏ các tế bào PD-1+. TIM-3 còn được biểu hiện trên vị trí mô của tế bào điều hòa tự nhiên và của các mô hình chuột. Các Treg TIM-3+ đã được cho thấy là có kiểu hình ức chế hơn trong khi Treg TIM-3+ còn được cho thấy là có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh trong bệnh ung thư biểu mô NSCLC, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và bệnh ung thư biểu mô buồng trứng. TIM-3 được biểu hiện chủ yếu trên DC, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và các tế bào NK, và việc ngăn chặn TIM-3 đã được cho thấy là có liên quan đến tính gây độc tế bào gia tăng trong các tế bào NK; sự tiết IL-12/TNF-α gia tăng bởi bạch cầu đơn nhân/đại thực bào; và sự biểu hiện NF-κB gia tăng trong các DC. Việc ngăn chặn TIM-3 (ở mức độ giới hạn là một mình và kết hợp bổ sung hoặc kết hợp hiệp đồng với việc ngăn chặn con đường PD-1) đã cho thấy hiệu quả chống khối u ở một số mô hình bệnh ung thư trước lâm sàng, bao gồm bệnh ung thư biểu mô đại tràng CT26 (Sakuishi et al., *J Exp Med.* 2010; 207(10):2187-94), ung thư mô liên kết WT3 và ung thư biểu mô tuyến tiền liệt TRAMP-C1 (Ngiow et al., *Cancer Res.* 2011; 71(10):3540-3551). Các nghiên cứu gần đây đã nhấn mạnh rằng TIM-3 là một nhân tố quan trọng trong việc ức chế và làm kiệt quệ tế bào tác động T diễn ra trong các tình trạng miễn dịch mạn tính chẳng hạn như xâm nhiễm, ví dụ, do vi khuẩn hoặc virut, và bệnh ung thư cả ở các mô hình thử nghiệm và ở người. TIM-3 đã được mô tả là thụ thể ức chế trong xynap miễn dịch, và chặn TIM-3 có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch chống lại xâm nhiễm và bệnh ung thư.

Việc ngăn chặn TIM-3 đã được cho thấy là hồi phục hoạt tính trong các tế bào tác động, chẳng hạn như tăng sinh và tăng tiết xytokin. Trong nhóm tế bào bị suy kiệt do virut,

ví dụ, các tế bào bị nhiễm HCV, tế bào biểu hiện TIM-3 (tế bào TIM3+) biểu hiện TNF-alpha xytokin và IFN-gama xytokin ít hơn các tế bào không biểu hiện TIM-3 (TIM-3) trong cả hai nhóm tế bào tác động, tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+ (Golden-Mason et al., 2009, *J. Virol*, 83:9122). Việc ngăn chặn TIM-3 hồi phục tăng sinh các tế bào T CD8+ ở bệnh nhân HIV, hoặc ở các tế bào nói tóm lại là kiệt sức do virut (Jones et al., 2008, *J. Exp. Med.*, 205:2763), hoặc tăng sinh và tiết IFN-γ và/hoặc TNF-α trong các tế bào T đặc hiệu NY-ESO-1 từ các PBMCs ở các bệnh nhân ở giai đoạn ung thư di căn (Fourcade et al., 2010, *J. Exp. Med.*, 207:2175). Sự ngăn chặn TIM-3 cũng có thể làm giảm bớt hoạt động ức chế của các tế bào T điều hòa. Các tế bào T TIM-3+ đã được phát hiện thấy là tập trung trong các khối u, và góp phần tạo ra môi trường khối u ức chế miễn dịch (Sakuishi et al., 2013, *Oncoimmunology*, 2:e23849; Gao et al., 2012, *Plos One*; và Yan et al., 2013, *Plos One*.). Do đó, việc ngăn chặn TIM-3, *ví dụ*, bằng kháng thể ức chế chức năng của TIM-3, có thể cải thiện đáp ứng miễn dịch kháng xâm nhiễm và miễn dịch kháng khối u.

TIM-3 cũng được cho thấy có liên quan đến điều hòa đáp ứng miễn dịch thông qua hoạt động của đại thực bào. Việc ngăn chặn TIM-3 dẫn đến tăng sự tạo thành IL-12 do TLR (Zhang et al., 2010, *J Leukoc Biol*, 91:189). Do đó, việc ngăn chặn TIM-3 có thể tăng các tính chất ngăn chặn có thể tăng các đặc tính kích thích miễn dịch của đại thực bào tăng cường đáp ứng miễn dịch chống lại xâm nhiễm và tăng cường hoạt động chống khối u.

TIM-3 có năm phối tử đã được công bố: Galectin-9 (Gal-9), phosphatidylserin (PtdSer), HMGB1, Semaphorin-4A, và CEACAM-1. lectin galectin-9 typ S có thể ức chế chức năng đáp ứng kích thích Th1 liên quan đến TIM-3 và cảm ứng quá trình chết theo chương trình trên các tế bào T biểu hiện TIM-3 ở các mô hình chuột. PtdSer thường nằm trên bên phía nội bào của màng sinh chất, nhưng bị lật sang bên phía ngoại bào trong suốt quá trình tế bào chết theo chương trình. PtdSer gắn kết một khe bảo toàn trong cả ba họ protein TIM của người (TIM-1, 3, 4). Việc ức chế PtdSer gắn với TIM-3 có thể hoạt hóa đáp ứng của tế bào T. Galectin-9 được khối u tiết ra và có thể góp phần vào việc tránh đáp ứng miễn dịch chống khối u. ADN của alarmin HMGB1, mà TIM-3 có thể hoạt động như một "nơi tiêu thụ", có thể ngăn cản tương tác HMGB1/RAGE kích thích đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Semaphorin-4A và CEACAM-1 (tác dụng ức chế của một phân tử điểm kiểm tra miễn dịch khác có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch) có thể tương tác với TIM-3

cả ở dạng *cis* như một dị dime trên các tế bào T và ở dạng *trans* như một phối tử. Tương tác giữa CEACAM-1 và TIM-3 có thể giúp trung gian chặn truyền tín hiệu đáp ứng miễn dịch. Việc ngăn chặn đồng thời TIM-3 và CEACAM-1 trong bệnh ung thư biểu mô đại tràng CT26 đã cho thấy hiệu quả tương tự với hiệu quả của việc ngăn chặn đồng thời PD-L1 và TIM-3.

Đuôi ở tế bào chất của TIM-3 có bảy vị trí cho quá trình phosphoryl hóa tyrosin và không motif ức chế (*tức là,* ITIM) đã biết, gợi ý rằng TIM-3 có thể đồng kích thích với thụ thể tế bào T, dẫn đến kiệt quệ về mặt chức năng thông qua việc truyền tín hiệu tế bào T bị tăng lên. TIM-3 có thể tương tác với Fyn và tạo điều kiện tích tụ các thụ thể phosphataza CD148 and CD45 ở synap miễn dịch. Sự có mặt của CEACAM-1 là một đồng thụ thể trong dị dime TIM-3/CEACAM-1 này gợi ý rằng sự đồng biểu hiện này có dẫn đến việc truyền tín hiệu ức chế trong các tế bào T qua motif ITIM trong đuôi ở tế bào chất của CEACAM-1 đã được chứng minh là tương tác với SHP1 và SHP2.

Được bộc lộ ở đây là các phân tử kháng thể mà gắn với TIM-3 với ái lực và độ đặc hiệu cao. Theo một phương án, kháng thể được làm giống như của người kháng TIM-3 được bộc lộ. Các khía cạnh bổ sung theo sáng chế bao gồm các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể, các vectơ biểu hiện, các tế bào chủ và phương pháp tạo ra các phân tử kháng thể này cũng được đề xuất. Các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử kháng thể có hai hoặc nhiều vị trí đặc hiệu và dược phẩm chứa các phân tử kháng thể cũng được đề xuất. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng (một mình hoặc kết hợp với các chất hoặc các phương thức điều trị bệnh khác) để điều trị, phòng, và/hoặc chẩn đoán các rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, bệnh xâm nhiễm, bệnh Crohn, bệnh nhiễm trùng, SIRS (hội chứng đáp ứng viêm hệ thống), và bệnh viêm cầu thận. Vì thế, các chế phẩm và phương pháp phát hiện TIM-3, cũng như các phương pháp điều trị nhiều rối loạn khác nhau, bao gồm bệnh ung thư và các rối loạn miễn dịch sử dụng các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây.

Thuật ngữ "TIM-3" bao gồm các dạng tương đồng, của động vật có vú, ví dụ, TIM-3 của người, các loại tương tự TIM-3 của người, và các loại tương tự chứa ít nhất một epitop chung với TIM-3. Trình tự axit amin của TIM-3, ví dụ, TIM-3 của người, đã được biết trong lĩnh vực này, ví dụ, Sabatos et al., 2003. *Nat Immunol*, 4(11):1102.

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, các mạo từ chỉ số ít đề cập đến một hoặc nhiều hơn một (*ví dụ*, đến ít nhất một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ này.

Thuật ngữ "hoặc" được sử dụng ở đây với ý nghĩa là, và được sử dụng thay thế lẫn nhau với, thuật ngữ "và/hoặc", trừ phi ngữ cảnh đề cập rõ ràng điều ngược lại.

"Khoảng" và "xấp xỉ" sẽ thường có nghĩa độ sai số có thể chấp nhận được đối với lượng được đo do bản chất hoặc độ chính xác của phép đo. Các độ sai số điển hình nằm trong vòng 20 phần trăm (%), đặc trưng là, trong vòng 10%, và đặc trưng hơn là, trong vòng 5% giá trị hoặc khoảng giá trị cho trước.

Chế phẩm và phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các polypeptit và axit nucleic có trình tự được cụ thể hóa, hoặc các trình tự về cơ bản là giống hệt với hoặc tương tự đó, *ví dụ*, các trình tự giống hệt ít nhất là 85%, 90%, 95% hoặc hơn trình tự được cụ thể hóa. Khi nói về trình tự axit amin, thuật ngữ "về cơ bản là giống hệt" được dùng trong bản mô tả để đề cập đến axit amin thứ nhất chứa số gốc axit amin tối thiểu hoặc cần thiết để i) giống hệt với, hoặc ii) là những thay thế bảo toàn của các gốc axit amin được sắp hàng trên trình tự axit amin thứ hai sao cho các trình tự axit amin thứ nhất và thứ hai có thể có miền cấu trúc chung và/hoặc hoạt động chức năng chung. Ví dụ, các trình tự axit amin chứa miền cấu trúc chung có ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% giống hệt với trình tự tham chiếu, *ví dụ*, trình tự được đưa ra trong bản mô tả.

Khi nói về trình tự nucleotit, thuật ngữ "về cơ bản là giống hệt" được dùng trong bản mô tả để đề cập đến trình tự axit nucleic thứ nhất chứa số nucleotit tối thiểu hoặc cần thiết giống hệt với các nucleotit được sắp hàng trong trình tự axit nucleic thứ hai sao cho các trình tự nucleotit thứ nhất và thứ hai này mã hóa cho polypeptit có hoạt động chức năng chung, hoặc mã hóa miền polypeptit cấu trúc chung hoặc hoạt tính polypeptit chức năng chung. Ví dụ, các trình tự nucleotit có ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% giống hệt với trình tự tham chiếu, *ví dụ*, trình tự được đưa ra trong bản mô tả.

Thuật ngữ "biến thể về chức năng" đề cập đến các polypeptit có trình tự axit amin về cơ bản là giống hệt với trình tự có trong tự nhiên, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit về cơ bản là giống hệt, và có khả năng có một hoặc nhiều hoạt tính của trình tự có trong tự nhiên.

Để xác định phần trăm giống nhau giữa hai trình tự axit amin, hoặc hai trình tự axit nucleic, các trình tự này được sắp hàng cho các mục đích so sánh tối ưu (*ví dụ*, các khoảng trống có thể được đưa vào trong một hoặc cả hai trình tự axit nucleic hoặc axit aminh thứ nhất và thứ hai cho quá trình sắp hàng tối ưu và các trình tự không đồng nhất có thể được bỏ qua cho mục đích so sánh). Theo phương án được ưu tiên, độ dài của trình tự tham chiếu được sắp hàng cho các mục đích so sánh ít nhất là 30%, *ví dụ*, ít nhất là 40%, 50%, 60%, *ví dụ*, ít nhất là 70%, 80%, 90%, 100% độ dài của trình tự tham chiếu. Các gốc axit amin hoặc các nucleotit ở các vị trí axit amin hoặc các vị trí nucleotit tương ứng sau đó được so sánh. Khi một vị trí trong trình tự đầu tiên bị chiếm bởi gốc axit amin hoặc nucleotit giống như vị trí tương ứng trên trình tự thứ hai, thì các phân tử này giống nhau ở vị trí đó.

Phần trăm giống nhau giữa hai trình tự là hàm của số các vị trí giống nhau chung giữa các trình tự này, tính số khoảng trống và độ dài của mỗi khoảng trống, cần được đưa vào cho quá trình sắp hàng tối ưu của hai trình tự này.

So sánh trình tự và xác định phần trăm giống nhau giữa hai trình tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng thuật toán thuộc toán học. Theo một số phương án, phần trăm giống nhau giữa hai trình tự axit amin được xác định bằng cách sử dụng thuật toán Needleman và Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453) được kết hợp với chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có trên trang http://www.gcg.com), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và khối lượng khoảng trống là 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và khối lượng độ dài là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Theo các phương án cụ thể, phần trăm giống nhau giữa hai trình tự nucleotit được xác định bằng cách sử dụng chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có trên trang http://www.gcg.com), sử dụng ma trận NWSgapdna.CMP và khối lượng khoảng trống là 40, 50, 60, 70, hoặc 80 và khối lượng độ dài là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Một tập hợp các tham số (và tập hợp này nên được sử dụng trừ

phi được cụ thể hóa ngược lại) là ma trận Blossum 62 ghi điểm giá trị trừ khoảng trống là 12, trá trị trừ kéo dài khoảng trống là 4, và giá trị trừ khoảng trống chuyển dịch khung là 5.

Phần trăm giống nhau giữa hai axit amin hoặc các trình tự nucleotit có thể được xác định sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) được kết hợp thành chương trình ALIGN (bản2.0), sử dụng bảng số dư trọng lượng PAM120, giá trị trừ độ dài khoảng trống là 12 và giá trị trừ khoảng trống là 4.

Các trình tự axit nucleic và protein được mô tả ở đây có thể được sử dụng như một "trình tự truy vấn" để tiến hành môt tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu, ví dụ, xác định các thành viên khác thuộc cùng họ hoặc các trình tự có liên quan. Các tìm kiếm này có thể được tiến hành sử dụng các chương trình NBLAST và XBLAST (bản2.0) của Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Các tìm kiếm nucleotit BLAST có thể được tiến hành bằng chương trình NBLAST, ghi điểm = 100, độ dài từ = 12 để thu các trình tự nucleotit đồng nhất với axit nucleic như được mô tả ở đây. Các tìm kiếm protein BLAST có thể được tiến hành bằng chương trình XBLAST, ghi điểm= 50, độ dài từ = 3 để các trình tự axit amin đồng nhất với các phân tử protein được mô tả ở đây. Để thu các sự sắp hàng chứa khoảng trống cho mục đích so sánh, Gapped BLAST có thể được sử dụng như được mô tả trong Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Khi sử dụng các chương trình BLAST và Gapped BLAST, các tham số mặc định của chương trình tương ứng *(ví dụ,* XBLAST và NBLAST) có thể được sử dụng. Xem www.ncbi.nlm.nih.gov.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt thấp, độ nghiêm ngặt trung bình, độ nghiêm ngặt cao" mô tả các điều kiện cho bước lai hóa và bước rửa. Hướng dẫn để tiến hành các phản ứng lai hóa có thể được tìm thấy trong *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, được kết hợp bằng cách tham chiếu. Các phương pháp có nước và không có nước được mô tả trong tài liệu tham khảo này và có thể được sử dụng. Các điều kiện lai hóa được đề cập đến ở đây bao gồm: 1) các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt thấp trong natri clorua/natri xitrat nồng độ 6X (SSC) ở khoảng 45°C, sau đó, rửa 2 lần trong SSC nồng độ 0,2X, SDS nồng độ 0,1% ít nhất là ở 50°C (nhiệt độ của các lần rửa có thể bị tăng lên đến 55°C đối với các điều kiện có độ nghiêm ngặt thấp); 2) các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt trung bình SSC nồng độ 6X ở khoảng 45°C, sau đó, rửa một hoặc nhiều lần trong SSC nồng độ 0,2X, SDS

nồng độ 0,1% ở 60°C; 3) các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt cao SSC nồng độ 6X ở khoảng 45°C, sau đó, rửa một hoặc nhiều lần trong SSC nồng độ 0,2X, SDS nồng độ 0,1% ở 65°C; và tốt hơn là 4) các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt rất cao là batri phosphat nồng độ 0,5M, SDS 7% ở 65°C, sau đó, rửa một hoặc nhiều lần trong SSC nồng độ 0,2X, SDS nồng độ 0,1% ở 65°C. Các điều kiện lai hóa độ nghiêm ngặt rất cao (4) là các điều kiện thích hợp và các điều kiện này nên được sử dụng trừ phi được cụ thể hóa điều ngược lại.

Được hiểu rằng các phân tử được mô tả ở đây có thể có sự thay thế axit amin không thiết yếu hoặc thay thế axit amin bảo toàn bổ sung, không có ảnh hưởng đáng kể lên chức năng của chúng.

"Thay thế axit amin bảo toàn" là quá trình trong đó gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin có cùng chuỗi bên. Các họ gốc axit amin có cùng các chuỗi bên đã được xác định trong lĩnh vực này. Các họ này bao gồm các axit amin có chuỗi bên có tính bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histidin), các chuỗi bên có tính axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), các chuỗi bên phân cực không tích điện (ví dụ, glyxin, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, xystein), các chuỗi bên không phân cực (ví dụ, alanin, valin, lơxin, isolơxin, prolin, phenylalanin, methionin, tryptophan), các chuỗi bên phân nhánh beta (ví dụ, threonin, valin, isolơxin) và các chuỗi bên vòng thơm (ví dụ, tyrosin, phenylalanin, tryptophan, histidin).

Các thuật ngữ "polypeptit", "peptit" và "protein" (nếu là chuỗi đơn) được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ "axit nucleic", "trình tự axit nucleic", "trình tự nucleotit," hoặc "trình tự polynucleotit," và "polynucleotit" được sử dụng thay thế cho nhau.

Thuật ngữ "được phân lập" như được sử dụng ở đây, đề cập đến nguyên liệu được lấy ra khỏi môi trường ban đầu hoặc nguyên bản của nó (*ví dụ*, môi trường tự nhiên nếu nó xuất hiện trong tự nhiên). Ví dụ, polynucleotit hoặc polypeptit xuất hiện trong tự nhiên có trong động vật đang sống là không được phân lập, nhưng cùng polynucleotit hoặc polypeptit đó, được phân tách bởi sự can thiệp của con người khỏi một số hoặc tất cả các nguyên liệu cùng tồn tại trong hệ thống tự nhiên này là được phân lập. Các polynucleotit này có thể là một phần của vectơ và/hoặc các polynucleotit hoặc polypeptit này có thể là

một phần của một chế phẩm, và vẫn được phân lập trong vectơ hoặc chế phẩm không phải là một phần của môi trường mà trong đó chúng được tìm thấy trong tự nhiên.

Các khía cạnh khác nhau của chế phẩm và phương pháp theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các định nghĩa bổ sung được trình bày thông qua toàn bộ phần mô tả.

Phân tử kháng thể

Theo một số phương án, phân tử kháng thể này gắn với TIM-3 của động vật có vú, ví dụ, TIM-3 của người. Ví dụ, phân tử kháng thể này gắn đặc hiệu với epitop, ví dụ, epitop dạng thẳng hoặc epitop dạng cấu hình, (ví dụ, an epitop như được mô tả ở đây) trên TIM-3. Theo một số phương án, epitop ít nhất là một phần của miền IgV của TIM-3 của người hoặc TIM-3 của khỉ cynomolgus.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phân tử kháng thể" đề cập đến protein, ví dụ, chuỗi globulin miễn dịch hoặc mảnh của nó, bao gồm ít nhất một trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch. Thuật ngữ "phân tử kháng thể" bao gồm, ví dụ, kháng thể đơn dòng (bao gồm kháng thể chiều dài đủ có vùng Fc globulin miễn dịch). Theo một phương án, phân tử kháng thể bao gồm kháng thể có chiều dài đủ, hoặc chuỗi globulin miễn dịch chiều dài đủ. Theo một phương án, phân tử kháng thể bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc mảnh chức năng của kháng thể có chiều dài đủ, hoặc chuỗi globulin miễn dịch chiều dài đủ.

Theo một phương án, phân tử kháng thể có một vị trí đặc hiệu và gắn với một epitop duy nhất. Ví dụ, phân tử kháng thể có một vị trí đặc hiệu có nhiều trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch, mỗi trình tự này gắn với cùng hoặc về cơ bản là cùng epitop.

Theo một phương án, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu, ví dụ, nó bao gồm nhiều trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch, trong khi trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ nhất của nhiều trình tự này có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ hai của nhiều trình tự này có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất và epitop thứ hai trên cùng kháng nguyên, ví dụ, trên cùng một protein (hoặc tiểu phần của protein multime). Theo một phương án epitop thứ nhất và epitop thứ hai gối chồng hoặc về

cơ bản là gối chồng. Theo một phương án, epitop thứ nhất và epitop thứ hai không gối chồng hoặc về cơ bản là không gối chồng. Theo một phương án, epitop thứ nhất và epitop thứ hai trên các kháng nguyên khác nhau, ví dụ, các protein khác nhau nhau (hoặc các tiểu phần khác nhau của protein multime). Theo một phương án, phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu bao gồm miền biến đổi globulin miễn dịch bậc ba, bậc bốn hoặc bậc năm. Theo một phương án, phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu là phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, phân tử kháng thể có ba vị trí đặc hiệu, hoặc phân tử kháng thể có bốn vị trí đặc hiệu.

Theo một phương án, phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu là phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu. Phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có tính đặc hiệu đối với không nhiều hơn hai kháng nguyên. Phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu được đặc điểm hóa bằng trình tự miền biến đổi phân tử globulin miễn dịch thứ nhất có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ hai của nhiều trình tự này có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất và epitop thứ hai trên cùng kháng nguyên, ví dụ, trên cùng một protein (hoặc tiểu phần của protein multime). Theo một phương án, epitop thứ nhất và epitop thứ hai gối chồng hoặc về cơ bản là gối chồng. Theo một phương án epitop thứ nhất và epitop thứ hai không gối chồng hoặc về cơ bản là không gối chồng. Theo một phương án epitop thứ nhất và epitop thứ hai trên các kháng nguyên khác nhau, ví dụ, các protein khác nhau nhau (hoặc các tiểu phần khác nhau của protein multime). Theo một phương án phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm trình tự miền biến đổi của chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi của chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi của chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi của chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết cho epitop thứ hai. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm một nửa của kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và một nửa của kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm một nửa của kháng thể, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và một nửa của kháng thể, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm một scFv, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và scFv, hoặc

mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất này được đặt ở trên TIM-3 và epitop thứ hai này được đặt ở trên PD-1, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1, hoặc PD-L2.

Theo một phương án, phân tử kháng thể bao gồm kháng thể đôi, và phân tử chuỗi đơn, cũng như mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, và Fv). Ví dụ, phân tử kháng thể có thể bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (heavy-H) (được viết tắt trong bản mô tả là VH), và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (light-L) (được viết tắt trong bản mô tả là VL). Theo một phương án phân tử kháng thể bao gồm hoặc bao gồm một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ (được đề cập đến trong bản mô tả là một nửa của kháng thể. Trong ví dụ khác, phân tử kháng thể bao gồm hai trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (H) và hai trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (L), theo cách đó tạo ra hai vị trí gắn kết kháng nguyên chẳng hạn như Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, các kháng thể một chuỗi (ví dụ, scFv), các kháng thể có một miền biến đổi, các kháng thể đôi (Dab) (hóa trị hai và có hai vị trí đặc hiệu), và các kháng thể thể khảm (ví dụ, được làm giống như của người), có thể được tạo ra bởi sự cải biến toàn bộ các kháng thể hoặc chúng được tổng hợp de novo sử dụng các công nghệ ADN tái tổ hợp. Các mảnh kháng thể chức năng này giữ lại được khả năng gắn kết chọn lọc với thụ thể hoặc kháng nguyên tương ứng. Các kháng thể và các mảnh kháng thể có thể từ lớp bất kỳ của các kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, IgG, IgA, IgM, IgD, và IgE, và từ phân họ bất kỳ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4) của các kháng thể. Chế phẩm của các phân tử kháng thể có thể là đơn dòng hoặc đa dòng. Phân tử kháng thể cũng có thể là kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể được ghép với CDR, hoặc kháng thể được tạo ra *in vitro*. Kháng thể này có thể có vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Kháng thể này còn có thể có chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, kapa hoặc lambda. Thuật ngữ "globulin miễn dịch" (Ig) được sử dụng thay thế với thuật ngữ "kháng thể" trong bản mô tả.

Ví dụ về các mảnh gắn kết kháng nguyên của phân tử kháng thể bao gồm: (i) mảnh Fab, mảnh hóa trị một bao gồm các miền VL, VH, CL và CH1; (ii) mảnh F(ab')2, mảnh hóa trị hai chứa hai mảnh Fab được nối bằng cầu disulfua ở vùng bản lề; (iii) mảnh Fd chứa các miền VH và CH1; (iv) mảnh Fv chứa các miền VH và miền VL của một cánh tay

của một kháng thể, (v) mảnh của kháng thể đôi (dAb), bao gồm miền VH; (vi) miền biến đổi của kháng thể lạc đà hoặc kháng thể được làm giống như của lạc đà; (vii) Fv có một chuỗi (scFv), xem, ví dụ, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; và Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) kháng thể có một miền. Các mảnh kháng thể này có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm một số kỹ thuật thông thường đã được biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này, và các mảnh này có thể được sàng lọc để sử dụng theo phương thức giống như là các kháng thể nguyên vẹn.

Thuật ngữ "kháng thể" bao gồm các phân tử nguyên vẹn cũng như các mảnh chức năng của nó. Các vùng cố định của kháng thể có thể được biến đổi, ví dụ, đột biến, để cải biến các đặc tính của kháng thể (ví dụ, để giảm hoặc tăng một hoặc nhiều đặc tính gồm: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số gốc xystein, chức năng tế bào đáp ứng kích thích, hoặc chức năng bổ thể).

Các kháng thể được bộc lộ ở đây còn có thể là các kháng thể có một miền. Các kháng thể có một miền có thể bao gồm các kháng thể có vùng quyết định bổ trợ là một phần của polypeptit miền đơn. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể chuỗi nặng, các kháng thể tự nhiên khuyết chuỗi nhẹ, các kháng thể có một miền có nguồn gốc từ các kháng thể bốn chuỗi thông thường, các kháng thể được thiết kế và các khung đỡ có một miền khác với các phân tử có nguồn gốc từ các kháng thể. Các kháng thể có một miền có thể là các kháng thể có một miền bất kỳ hiện có hoặc có trong tương lai trong lĩnh vực này. Các kháng thể có một miền có thể có nguồn gốc từ loài bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chuột, người, lạc đà, đà mã Nam Mỹ, cá, cá mập, dê, thỏ, và bò. Một một số khía cạnh, kháng thể có một miền là kháng thể có một miền xuất hiện trong tự nhiên được biết là kháng thể chuỗi nặng khuyết các chuỗi nhẹ. Các kháng thể có một miền này đã được mô tả trong, ví dụ, WO 9404678. Để rõ ràng, các miền biến đổi có nguồn gốc từ chuỗi nặng của kháng thể tự nhiên khuyết chuỗi nhẹ là biết ở đây là VHH hoặc nanobody để phân biệt với các miền biến đổi từ VH thông thường của các globulin miễn dịch có bồn chuỗi. Phân tử VHH này có thể có nguồn gốc từ các kháng thể của các loài *Camelae*, ví dụ, ở lạc đà, đà mã Nam Mỹ, lạc đà một bướu, lạc đà alpaca và lạc đà

guanaco. Các loài khác ngoài *Camelae* có thể tạo ra các kháng thể chuỗi nặng tự nhiên khuyết chuỗi nhẹ; các VHH cũng được bao gồm.

Các vùng VH và VL còn có thể được chia nhỏ hơn thành các vùng có khả năng siêu biến đổi, được gọi là "vùng quyết định bổ trợ" (CDR), xen kẽ với các vùng được bảo toàn hơn, được gọi là "vùng khung hoạt động" (FR). Phạm vi của vùng khung hoạt động và CDR được xác định chính xác bằng nhiều phương pháp (xem, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; và sự định nghĩa AbM được sử dụng phần mềm mô hình hóa kháng thể AbM của Oxford Molecular. Xem, tổng quát là, *ví dụ*, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Theo một số phương án, các sự định nghĩa sau được sử dụng: sự định nghĩa về CDR1 của miền biến đổi chuỗi nặng và các sự định nghĩa Kabat đối với CDR khác. Theo các phương án cụ thể, các sự định nghĩa Kabat được sử dụng cho tất cả các CDR. Ngoài ra, các phương án được mô tả liên quan đến Kabat hoặc AbM CDR còn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các vòng siêu biến Chothia. Mỗi VH và VL đặc trưng là bao gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Như được sử dụng ở đây, "trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch" đề cập đến trình tự axit amin có thể tạo ra cấu trúc mền biến đổi của globulin miễn dịch. Ví dụ, trình tự này có thể bao gồm tất cả hoặc một phần trình tự axit amin của miền biến đổi xuất hiện trong tự nhiên. Ví dụ, trình tự này có thể bao gồm hoặc không bao gồm một, hai, hoặc nhiều axit amin đầu N hoặc axit amin đầu C, hoặc có thể bao gồm các biến đổi khác thích hợp với việc tạo thành cấu trúc protein.

Thuật ngữ "vị trí gắn kết kháng nguyên" đề cập đến phần của phân tử kháng thể chứa các yếu tố quyết định tạo ra mặt phân cách gắn với polypeptit TIM-3, hoặc epitop của nó. Liên quan đến protein (hoặc các phân tử bắt chước protein), vị trí gắn kết kháng nguyên đặc trưng là bao gồm một hoặc nhiều vòng cuộn (của ít nhất, ví dụ, bốn axit amin hoặc phan tử bắt chước axit amin) tạo ra mặt phân cách gắn với polypeptit TIM-3. Đặc

trưng là, vị trí gắn kết kháng nguyên của phân tử kháng thể bao gồm ít nhất một hoặc hai CDR, hoặc đặc trưng hơn là ít nhất ba, bốn, năm hoặc sáu CDR.

Các thuật ngữ "cạnh tranh" hoặc "cạnh tranh chéo" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả đề cập đến khả năng của phân tử kháng thể cản trở gắn kết của phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ,* phân tử kháng thể kháng TIM-3 được đề xuất ở đây, với đích, *ví dụ,* TIM-3 của người. Cản trở gắn kết có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp (*ví dụ,* qua quá trình điều biến dị lập thể của phân tử kháng thể hoặc đích). Ở hàm lượng mà phân tử kháng thể có khả năng cản trở gắn kết của phân tử kháng thể khác với đích, và do đó, người ta có thể nói là cạnh tranh, có thể được xác định sử dụng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, ví dụ, thử nghiệm FACS, thử nghiệm ELISA hoặc thử nghiệm BIACORE. Theo một số phương án, thử nghiệm gắn kết cạnh tranh là thử nghiệm cạnh tranh định lượng. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 thứ nhất được gọi bị cạnh tranh để gắn kết với đích bởi phân tử kháng thể kháng TIM-3 thứ hai nếu việc gắn kết của phân tử kháng thể thứ nhất với đích bị giảm 10% hoặc hơn, ví dụ, 20% hoặc hơn, 30% hoặc hơn, 40% hoặc hơn, 50% hoặc hơn, 55% hoặc hơn, 60% hoặc hơn, 65% hoặc hơn, 70% hoặc hơn, 75% hoặc hơn, 80% hoặc hơn, 85% hoặc hơn, 90% hoặc hơn, 95% hoặc hơn, 98% hoặc hơn, 99% hoặc hơn trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh (ví dụ, thử nghiệm cạnh tranh được mô tả ở đây).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "epitop" đề cập đến các phần của kháng nguyên (ví dụ, TIM-3 của người) mà tương tác đặc hiệu với phân tử kháng thể. Các phần này, được đề cập đến trong bản mô tả là các yếu tố quyết định epitop, đặc trưng là bao gồm, hoặc là bộ phận của, các thành phần chẳng hạn như các chuỗi bên axit amin hoặc chuỗi bên đường. Các yếu tố quyết định epitop có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc được bộc lộ trong bản mô tả, *ví dụ,* bằng phương pháp tinh thể học hoặc bằng cách trao đổi hyđro-đoteri. Ít nhất một hoặc một số phần trên phân tử kháng thể tương tác đặc hiệu với yếu tố quyết định epitop, đặc trưng là nằm trong CDR. Đặc trưng là, epitop có các đặc điểm về cấu trúc ba chiều cụ thể. Một số epitop là dạng thẳng trong khi còn lại là các epitop dạng cấu hình.

Theo một phương án, yếu tố quyết định epitop là một phần trên kháng nguyên, ví dụ, chẳng hạn như chuỗi bên axit amin hoặc hoặc chuỗi bên đường, hoặc một phần của nó,

mà, nếu kháng nguyên và phân tử kháng thể được đồng tinh thể hóa, trong khoảng cách được xác định trước, ví dụ, trong vòng 5 Angstroms, của một phần trên phân tử kháng thể, được đề cập đến trong bản mô tả là "yếu tố quyết định epitop tinh thể học" Các yếu tố quyết định epitop tinh thể học của epitop được đề cập chung là "epitop tinh thể học".

Phân tử kháng thể thứ nhất gắn với epitop giống với phân tử kháng thể thứ hai (*ví dụ,* phân tử kháng thể tham chiếu, ví dụ, phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây, ví dụ, ABTIM3-hum21, ABTIM-hum11 hoặc ABTIM3-hum03) nếu phân tử kháng thể thứ nhất tương tác đặc hiệu với các yếu tố quyết định epitop trên kháng nguyên giống như kháng thể thứ hai hoặc kháng thể tham chiếu, ví dụ, khi sự tương tác đối với kháng thể này, kháng thể thứ hai và kháng thể tham chiếu được đo theo cách giống nhau. Các epitop gối chồng có chung ít nhất một yếu tố quyết định epitop. Phân tử kháng thể thứ nhất gắn với epitop gối chồng với epitop của phân tử kháng thể thứ hai (ví dụ, phân tử kháng thể tham chiếu, ví dụ, kháng thể được bộc lộ ở đây, ví dụ, ABTIM3-hum21, ABTIM-hum11 hoặc ABTIM3-hum03) khi hai phân tử kháng thể này tương tác đặc hiệu với một yếu tố quyết định epitop chung. Phân tử kháng thể thứ nhất và phân tử kháng thể thứ hai (ví dụ, phân tử kháng thể tham chiếu, ví dụ, phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây, ví dụ, ABTIM3-hum21, ABTIM-hum11 hoặc ABTIM3-hum03) gắn về cơ bản là với các epitop gối chồng nếu ít nhất một nửa số yếu tố quyết định epitop của kháng thể thứ hai hoặc kháng thể tham chiếu được tìm thấy là yếu tố quyết định epitop trong epitop của phân tử kháng thể thứ nhất. Phân tử kháng thể thứ nhất và phân tử kháng thể thứ hai (ví dụ, phân tử kháng thể tham chiếu, ví dụ, phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây, ví dụ, ABTIM3-hum21, ABTIM-hum11 hoặc ABTIM3-hum03) gắn về cơ bản là với cùng một epitop nếu phân tử kháng thể thứ nhất gắn với ít nhất một nửa số yếu tố quyết định epitop cốt lõi của epitop của kháng thể thứ hai hoặc kháng thể tham chiếu, trong số các yếu tố quyết định epitop cốt lõi được xác định bằng phương pháp tinh thể học và trao đổi hyđro-đơteri, *ví dụ,* bao gồm các gốc Val24, Glu25, Thr41, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, Val128, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, và Phe61 của TIM-3 của người.

Các thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" hoặc "chế phẩm kháng thể đơn dòng" như được sử dụng ở đây đề cập đến chế phẩm của phân tử kháng thể của một thành phần phân tử. Chế phẩm kháng thể đơn dòng biểu thị một vị trí đặc hiệu gắn kết và một ái lực đối với

epitop cụ thể. Kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng công nghệ tế bào lai hoặc bằng các phương pháp không sử dụng công nghệ tế bào lai (ví dụ, các phương pháp tái tổ hợp).

Protein "của người có hiệu quả" là protein không dẫn tới sự trung hòa đáp ứng kháng thể, *ví dụ*, đáp ứng của người kháng kháng thể của chuột (HAMA). HAMA có thể là vấn đề rắc rối trong nhiều trường hợp, ví dụ, nếu phân tử kháng thể được dùng lặp lại, ví dụ, trong điều trị tình trạng bệnh mạn tính hoặc tình trạng bệnh tái phát. Đáp ứng HAMA có thể khiến kháng thể được sử dụng lặp lại có nhiều khả năng là không có hiệu quả bởi tốc độ thanh thải kháng thể khỏi huyết thanh tăng (xem, ví dụ, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)) và cũng bởi các phản ứng dị ứng tiềm tàng (xem, ví dụ, LoBuglio et al., *Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)*).

Phân tử kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đa dòng. Theo các phương án khác, kháng thể có thể được tạo ra theo cách tái tổ hợp, *ví dụ*, được tạo ra bởi các phương pháp tổ hợp hoặc phương pháp trình diện trên thể thực khuẩn (phage display) thích hợp bất kỳ.

Nhiều phương pháp tổ hợp hoặc phương pháp trình diện trên thể thực khuẩn để tạo ra kháng thể khác nhau đã được biết trong lĩnh vực này (như được mô tả trong, ví dụ, Ladner et al. Patent Mỹ số 5,223,409; Kang et al. công bố quốc tế số WO 92/18619; Dower et al. công bố quốc tế số WO 91/17271; Winter et al. công bố quốc tế WO 92/20791; Markland et al. công bố quốc tế số WO 92/15679; Breitling et al. công bố quốc tế số WO 93/01288; McCafferty et al. công bố quốc tế số WO 92/01047; Garrard et al. công bố quốc tế số WO 92/09690; Ladner et al. công bố quốc tế số WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; và Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982, nội dung của tất cả các tài liệu được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu).

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể của người đầy đủ (ví dụ, kháng thể được tạo ra trong chuột được thiết kế di truyền để tạo ra kháng thể từ trình tự globulin miễn dịch của người), hoặc kháng thể không phải của người, *ví dụ*, kháng thể của chuột,

kháng thể của dê, kháng thể của linh trưởng (*ví dụ*, kháng thể của khỉ), kháng thể của lạc đà. Theo các phương án cụ thể, kháng thể không phải của người là kháng thể của chuột. Các phương pháp tạo ra kháng thể của chuột đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng thể đơn dòng của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột chuyển gen mang các gen globulin miễn dịch của người chứ không mang hệ thống của chuột. Các tế bào lách (splenocyte) từ chuột chuyển gen này được tạo miễn dịch với kháng nguyên quan tâm được sử dụng để tạo ra các tế bào lai tiết các mAb của người có ái lực đặc hiệu với các epitop từ protein của người (xem, ví dụ, Wood et al. đơn sáng chế quốc tế WO 91/00906, Kucherlapati et al. công bố PCT WO 91/10741; Lonberg et al. Đơn sáng chế quốc tế WO 92/03918; Kay et al. Đơn sáng chế quốc tế 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

Kháng thể có thể là kháng thể có vùng biến đổi, hoặc một phần của nó, ví dụ, CDR, được tạo ra từ sinh vật không phải người, ví dụ, chuột. Các kháng thể thể khảm, các kháng thể được ghép CDR, và các kháng thể được làm giống như của người cũng được bao gồm. Các kháng thể được tạo ra từ sinh vật không phải người, ví dụ, chuột, và sau đó được cải biến, ví dụ, trong vùng khung hoạt động biến đổi hoặc vùng cố định, để giảm tính sinh miễn dịch với kháng nguyên ở người cũng được bao gồm.

Các kháng thể thể khảm có thể được tạo ra bởi công nghệ ADN tái tổ hợp thích hợp bất kỳ. Một số công nghệ đã được biết trong lĩnh vực này (xem Robinson et al., đơn sáng chế quốc tế PCT/US86/02269; Akira, et al., đơn sáng chế Châu Âu 184,187; Taniguchi, M., đơn sáng chế Châu Âu 171,496; Morrison et al., đơn sáng chế Châu Âu 173,494; Neuberger *et al.*, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO 86/01533; Cabilly *et al.* Patent Mỹ số 4,816,567; Cabilly et al., đơn sáng chế Châu Âu 125,023; Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu et al. (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314:446-449; và Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559*).

Kháng thể được ghép CDR hoặc kháng thể được làm giống như của người sẽ có ít nhất một hoặc hai nhưng thường là cả ba CDR của phân tử nhận (của các chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch) được thay thế bằng CDR của phân tử cho. Kháng thể có thể được thay thế bằng ít nhất một phần CDR không phải người hoặc chỉ một số CDR này có thể được thay thế bằng CDR không phải người. Chỉ cần thay thế số CDR cần để gắn kết kháng thể được làm giống như của người với TIM-3. Theo một số phương án, phân tử cho sẽ là kháng thể của chuột, ví dụ, kháng thể của chuột nhắt, và phân tử nhận sẽ là khung hoạt động của người hoặc khung hoạt động liên ứng của người. Đặc trưng là, globulin miễn dịch cung cấp CDR được gọi là "phân tử cho" và globulin miễn dịch cung cấp khung hoạt động được gọi là "phân tử nhận". Theo một số phương án, globulin miễn dịch cho là phân tử không phải của người (ví dụ, phân tử của chuột). Khung hoạt động nhận đặc trưng là khung hoạt động hoặc khung hoạt động liên ứng xuất hiện trong tự nhiên (ví dụ, của người), hoặc trình tự đồng nhất với nó khoảng 85% hoặc cao hơn, ví dụ, 90%, 95%, 99% hoặc cao hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "trình tự liên ứng" đề cập đến trình tự được tạo ra từ các axit amin (hoặc các nucleotit) xuất hiện thường xuyên nhất trong tự nhiên trong một họ các trình tự có liên quan (Xem ví dụ, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). Trong một họ protein, mỗi vị trí trong trình tự liên ứng này bị chiếm bởi axit amin xuất hiện thường xuyên nhất ở vị trí này trong họ protein này. Nếu hai axit amin xuất hiện thường xuyên như nhau, một trong hai có thể được bao gồm trong trình tự liên ứng. "Khung hoạt động liên ứng" đề cập đến vùng khung hoạt động trong trình tự globulin miễn dịch liên ứng.

Kháng thể có thể được làm giống như của người bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, và một số phương pháp này đã được biết trong lĩnh vực này (Xem ví dụ, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, của Oi et al., 1986, *BioTechniques* 4:214, và của Queen et al. US 5,585,089, US 5,693,761 và US 5,693,762, nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu).

Kháng thể được ghép CDR hoặc kháng thể được làm giống như của người có thể được tạo ra bằng cách ghép CDR hoặc thế CDR, trong đó một, hai, hoặc tất cả các CDR của chuỗi globulin miễn dịch có thể được thay thế. Xem ví dụ, Patent Mỹ số 5,225,539;

Jones et al. 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 *Science* 239:1534; Beidler et al. 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter US 5,225,539, nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp cách cụ thể bằng cách dẫn chiếu. Winter mô tả phương pháp ghép CDR có thể được sử dụng để điều chế các kháng thể được làm giống như của người (Đơn sáng chế UK GB 2188638A, nộp ngày 26/03/1987; Winter US 5,225,539), nội dung của tài liệu này được kết hợp cách cụ thể bằng cách dẫn chiếu.

Cũng được đề xuất là các kháng thể được làm giống như của người trong đó các axit amin cụ thể được thế, xóa hoặc thêm. Tiêu chí để chọn lọc các axit amin từ phân tử cho được mô tả trong, *ví dụ*, US 5,585,089, *ví dụ*, các cột 12-16 của US 5,585,089, nội dung của tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu. Các kỹ thuật khác để làm giống như của người kháng thể được mô tả trong Padlan et al. EP 519596 A1, công bố vào 23/12/1992.

Phân tử kháng thể này có thể là kháng thể một chuỗi. Kháng thể một chuỗi (scFV) có thể được thiết kế (xem, ví dụ, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; và Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res 2:245-52*). Kháng thể một chuỗi này có thể được dime hóa hoặc multime hóa để tạo ra các kháng thể có nhiều hóa trị có tính đặc hiệu với các epitop khác nhau của cùng một protein đích.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; cụ thể là, được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định chuỗi nặng IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4 (ví dụ, của người). Theo một phương án khác, phân tử kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định chuỗi nhẹ kapa hoặc lambda (ví dụ, của người). Vùng cố định có thể được biến đổi, ví dụ, đột biến, để cải biến các đặc tính của kháng thể (ví dụ, để giảm hoặc tăng một hoặc nhiều đặc tính trong số: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số gốc xystein, chức năng tế bào đáp ứng kích thích, và/hoặc chức năng bổ thể). Theo một số phương án, kháng thể có chức năng tế bào đáp ứng và có thể cố định bổ thể. Theo các phương án khác, kháng thể không có chức năng tế bào đáp ứng hoặc cố định bổ thể. Theo các phương án cụ thể, kháng thể này không có khả năng gắn với thụ thể Fc hoặc khả năng gắn với thụ thể Fc giảm. Ví dụ, nó có thể là isotyp hoặc

subtyp, mảnh hoặc thể đột biến, không hỗ trợ việc gắn kết với thụ thể Fc, ví dụ, nó có vùng gắn kết thụ thể Fc bị xóa hoặc bị đột biến.

Vùng cố định của kháng thể được biến đổi theo một số phương án. Các phương pháp biến đổi vùng cố định của kháng thể đã được biết trong lĩnh vực này. Các kháng thể có chức năng được biến đổi, ví dụ ái lực đối với phối tử tế bào tác động biến đổi, chẳng hạn như FcR trên tế bào, hoặc thành phần C1 của bổ thể có thể được tạo ra bằng cách thay thế ít nhất một gốc axit amin trong phần cố định của kháng thể bằng gốc khác (Xem ví dụ, EP 388,151 A1, Patent Mỹ số 5,624,821 và Patent Mỹ số 5,648,260, nội dung của tất cả các tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu). Các đột biến axit amin làm ổn định cấu trúc kháng thể, chẳng hạn như S228P (theo danh pháp EU, S241P theo danh pháp Kabat) trong IgG4 của người cũng được bao gồm. Các loại biến đổi tương tự có thể được mô tả nếu được sử dụng với globulin miễn dịch của chuột, hoặc globulin miễn dịch của các loài khác làm giảm hoặc loại bỏ chức năng của chúng.

Theo một số phương án, chỉ các axit amin trong phân tử kháng thể kháng TIM-3 là các axit amin chuẩn. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm các axit amin trong tự nhiên; các chất tương tự, chất dẫn xuất và chất cùng loại của chúng; các chất tương tự axit amin có các chuỗi bên khác nhau; và/hoặc tất cả các chất đồng phân lập thể của phân tử bất kỳ nêu trên. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm chất đồng phân quang học dạng D- hoặc chất đồng phân quang học dạng L của các axit amin và chất bắt chước peptit.

Polypeptit của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể ở dạng thẳng hoặc phân nhánh, nó có thể bao gồm các axit amin được biến đổi, và nó có thể bị gián đoạn bởi các yếu tố không phải axit amin. Phân tử kháng thể này cũng có thể được cải biến; ví dụ, bằng cách tạo thành liên kết disulfua, glycosyl hóa, lipit hóa, axetyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc sự biến đổi bất kỳ khác, chẳng hạn như liên hợp với thành phần đánh dấu. Polypeptit có thể được phân lập từ các nguồn tự nhiên, có thể được tạo ra bởi các kỹ thuật tái tổ hợp từ vật chủ nhân sơ hoặc nhân thực, hoặc có thể là sản phẩm của các quá trình tổng hợp nhân tạo.

Phân tử kháng thể có thể được dẫn xuất hóa hoặc được liên kết với phân tử chức năng khác (ví dụ, protein hoặc peptit khác). Như được sử dụng ở đây, phân tử kháng thể được dẫn xuất hóa là phân tử kháng thể đã được cải biến. Các phương pháp dẫn xuất hóa

bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở việc thêm gốc huỳnh quang, nucleotit phát xạ, chất độc, enzym hoặc phối tử ái lực chẳng hạn như biotin. Theo đó, các phân tử kháng thể được dự định bao gồm các dạng được dẫn xuất hóa và các dạng được biến đổi khác của các kháng thể được mô tả ở đây, bao gồm các phân tử kết dính miễn dịch. Ví dụ, phân tử kháng thể có thể được liên kết về mặt chức năng (bằng cách ghép cặp hóa học, dung hợp di truyền, tương tác không cộng hóa trị hoặc phương pháp khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, chẳng hạn như kháng thể khác (ví dụ, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu hoặc kháng thể đôi), chất có có thể phát hiện được, chất gây độc tế bào, dược chất, và/hoặc protein hoặc peptit có thể trung gian cho sự tương tác giữa kháng thể hoặc phần kháng thể với phân tử khác (chẳng hạn như vùng lõi streptavidin hoặc đuôi tag polyhistidin).

Một số loại phân tử kháng thể được dẫn xuất hóa được tạo ra bởi việc liên kết chéo hai hoặc nhiều kháng thể (thuộc cùng hoặc khác loại, ví dụ, để tạo ra kháng thể có hai vị trí đặc hiệu). Các phần tử nối chéo thích hợp bao gồm các phần tử nối chéo có hai chức năng khác nhau, có hai nhóm phản ứng khác nhau được phân tách bằng phần tử cách thích hợp (ví dụ, m-maleimidobenzoyl-N-hyđroxysucxinimit este) hoặc có hai chức năng giống nhau (ví dụ, disucxinimidyl suberat). Các phần tử nối này có bán tại Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Các chất có có thể phát hiện được hữu ích với phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được dẫn xuất hóa (hoặc được đánh dấu) bao gồm các hợp chất huỳnh quang, nhiều loại enzym khác nhau, nhóm ngoại, vật liệu phát quang, vật liệu phát quang sinh học, các nguyên tố kim loại phát huỳnh quang, ví dụ, europi (Eu), và các nguyên tố nhóm Lantan khác, và các vật liệu phóng xạ (được mô tả dưới đây). Các chất có thể năng phát hiện phóng xạ điển hình bao gồm floresxein, floresxein isothioxyanat, rhodamin, 5dimetylamin-1-naptalensulfonyl clorua, phycoerythrin và tương tự. Kháng thể cũng có thể được dẫn xuất hóa bằng enzym có có thể phát hiện được, chẳng hạn như alkalin phosphataza, horseradish peroxidaza, β-galactosidaza, axetylcholinesteraza, glucoza oxidaza và tương tự. Khi kháng thể được dẫn xuất hóa bằng enzym có có thể phát hiện được, nó được phát hiện bằng cách thêm các thuốc thử bổ sung để enzym này sử dụng để tạo ra sản phẩm phản ứng có thể phát hiện được. Ví dụ, khi chất có có thể phát hiện được horseradish peroxidaza có mặt, việc thêm hyđro peroxit và diaminobenzidin dẫn tới sản phẩm phản ứng có màu,

có thể phát hiện được. Phân tử kháng thể cũng có thể được dẫn xuất hóa bằng nhóm ngoại (ví dụ, streptavidin/biotin và avidin/biotin). Ví dụ, kháng thể có thể được dẫn xuất hóa bằng biotin, và được phát hiện thông qua các phép đo gắn kết avidin hoặc streptavidin gián tiếp. Ví dụ về vật liệu huỳnh quang thích hợp bao gồm umbelliferon, floresxein, floresxein isothioxyanat, rhodamin, diclotriazinylamin floresxein, dansyl clorua hoặc phycoerythrin; ví dụ về vật liệu phát quang bao gồm luminol; và ví dụ về vật liệu phát quang sinh học bao gồm luciferaza, luxiferin, và aequorin.

Phân tử kháng thể được đánh dấu có thể được sử dụng, ví dụ, trong nhiều trường hợp về chẩn đoán và/hoặc về thử nghiệm, bao gồm (i) để phân lập kháng nguyên được xác định trước bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, chẳng hạn như sắc ký ái lực hoặc kết tủa miễn dịch; (ii) để phát hiện kháng nguyên được xác định trước (*ví dụ*, trong dịch ly giải tế bào hoặc trong dịch nổi tế bào) để đánh giá lượng và mô hình dạng biểu hiện của protein; (iii) để giám sát nồng độ protein trong mô như một phần của quy trình khám lâm sàng, *ví dụ*, để xác định hiệu quả của một phác đồ điều trị đã biết.

Phân tử kháng thể được liên hợp với thực thể phân tử khác, đặc trưng là chất hoặc gốc đánh dấu hoặc có hoạt tính điều trị (ví dụ, điều biến miễn dịch, kích thích miễn dịch, gây độc tế bào, hoặc kìm hãm tế bào). Các đồng vị phóng xạ có thể được sử dụng trong các ứng dụng chẩn đoán hoặc điều trị. Các đồng vị phóng xạ có thể được ghép cặp với các kháng thể kháng TIM-3 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất phát xạ tia α, chất phát xạ tia β, hoặc chất phát xạ tia γ, hoặc chất phát xạ tia β và tia γ. Các đồng vị phóng xạ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở iot (^{131}I hoặc ^{125}I), ytri (^{90} Y), luteti (^{177}Lu), actini (^{225}Ac), praseodymi, astatin (^{211}At), rheni (^{186}Re), bismuth (^{212}Bi hoặc ^{213}Bi), indi (^{111}In), techneti (^{99} mTc), phospho (^{32}P), rhodi (^{188}Rh), lưu huỳnh (^{35}S) , cacbon (^{14}C), triti (^{3}H), chromi (^{51}Cr), clo (^{36}Cl), coban (^{57}Co hoặc ^{58}Co), sắt (^{59}Fe), selen (^{75}Se), hoặc gali (^{67}Ga). Các đồng vị phóng xạ hữu ích làm chất điều trị bao gồm ytri (^{90}Y), luteti (^{177} Lu), actini (^{225}Ac), praseodymi, astatin (^{211}At), rheni (^{186}Re), bismuth (^{212} Bi hoặc ^{213}Bi), và rhodi (^{188}Rh). Các đồng vị phóng xạ hữu ích làm chất đánh dấu, *ví dụ*, để dùng trong chẩn đoán, bao gồm iot (^{131}I hoặc ^{125}I), indi (^{111}In), techneti (^{99}mTc), phospho (^{32}P), cacbon (^{14}C), và triti (^{3} H), hoặc một hoặc nhiều đồng vị có hoạt tính điều trị được liệt kê trên đây.

Sáng chế đề xuất các phân tử kháng thể được đánh dấu phóng xạ và các phương pháp đánh dấu chúng. Theo một số phương án, phương pháp đánh dấu phân tử kháng thể được bộc lộ. Phương pháp này bao gồm cho phân tử kháng thể tiếp xúc, với chất tạo chelat, theo cách đó để tạo ra kháng thể liên hợp. Kháng thể liên hợp được đánh dấu phóng xạ bằng đồng vị phóng xạ, ví dụ, ^{111}Indi, ^{90}Ytri và ^{177}Luteti, theo cách đó để tạo ra phân tử kháng thể được đánh dấu.

Như được thảo luận trên đây, phân tử kháng thể này có thể được liên hợp với chất điều trị bệnh. Các đồng vị phóng xạ có hoạt tính điều trị đã được đề cập. Ví dụ về chất điều trị bệnh khác bao gồm taxol, xytochalasin B, gramixidin D, ethidi bromua, emetin, mitomyxin, etoposit, tenoposit, vincristin, vinblastin, colchixin, doxorubixin, daunorubixin, dihyđroxy anthraxin dion, mitoxantron, mithramyxin, actinomyxin D, 1-dehyđrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, lidocain, propranolol, puromyxin, maytansinoit, ví dụ, maytansinol (xem Patent Mỹ số 5,208,020), CC-1065 (xem các Patent Mỹ số 5,475,092, 5,585,499, 5,846, 545) và các chất tương tự hoặc các chất tương đồng của nó. Các chất điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống chuyển hóa (*ví dụ*, methotrexat, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, xytarabin, 5-floraxil decarbazin), các chất alkyl hóa (ví dụ, mecloetamin, thioepa clorambuxil, CC-1065, melphalan, carmustin (BSNU) và lomustin (CCNU), xyclothosphamit, busulfan, dibromomannitol, streptozotoxin, mitomyxin C, và cis-diclodiamin platin (II) (DDP) cisplatin), anthraxyclini (ví dụ, daunorubixin (trước đây là daunomyxin) và doxorubixin), chất kháng sinh (ví dụ, dactinomyxin (trước đây là actinomyxin), bleomyxin, mithramyxin, và anthramyxin (AMC)), và các chất chống phân bào (ví dụ, vincristin, vinblastin, taxol và maytansinoit).

Theo một số khía cạnh, sáng chế này đề xuất phương pháp tạo ra phân tử gắn kết với đích gắn đặc hiệu với thụ thể TIM-3. Ví dụ, phân tử gắn kết với đích là phân tử kháng thể. Phương pháp này bao gồm: tạo ra protein đích chứa ít nhất một phần protein không phải của người, phần này đồng nhất (đồng nhất ít nhất 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với) với phần tương ứng của protein đích của người, nhưng khác nhau ít nhất một axit amin (ví dụ, ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, hoặc chín axit amin); thu phân tử kháng thể gắn đặc hiệu với kháng nguyên này; và đánh giá hiệu quả của chất gắn kết này trong việc điều biến hoạt động của protein đích. Ngoài ra phương

pháp này có thể bao gồm việc sử dụng chất gắn kết (ví dụ, phân tử kháng thể) hoặc chất dẫn xuất (ví dụ, phân tử kháng thể được làm giống như của người) cho đối tượng là người.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu (ví dụ, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu hoặc phân tử kháng thể có ba vị trí đặc hiệu). Các bước thực hiện quy trình tạo ra các phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu hoặc các phân tử kháng thể dị dime đã được biết trong lĩnh vực này; bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, phương án "knob in a hole" (lấp đầy trong lỗ) được mô tả trong, ví dụ, US 5731168; ghép cặp Fc khuấy tĩnh điện như được mô tả trong, *ví dụ*, WO 09/089004, WO 06/106905 và WO 2010/129304; tao thành các dị dime chứa các miền được thiết kết trao đổi mạch (SEED) như được mô tả trong, ví dụ, WO 07/110205; trao đổi cánh tay Fab như được mô tả trong, ví dụ, WO 08/119353, WO 2011/131746, và WO 2013/060867; thể liên hợp kháng thế kép, ví dụ, bằng cách liên kết chéo kháng thể để tạo ra cấu trúc hai đặc hiệu sử dụng chất có hai chức năng khác nhau có một nhóm phản ứng-amin và một nhóm phản ứng sulfhydryl như được mô tả trong, ví dụ, US 4433059; các yếu tố quyết định của kháng thể có hai vị trí đặc hiệu được tạo ra bằng cách tái kết hợp các nửa kháng thể (các Fab hoặc các cặp chuỗi nặng-chuỗi nhẹ) từ các kháng thể khác nhau qua chu kỳ khử và oxi hóa các liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng này, như được mô tả trong, ví dụ, US 4444878; các kháng thể ba chức năng, ví dụ, ba mảnh Fab' liên kết chéo qua các nhóm phản ứng sulfhdryl, như được mô tả trong, ví dụ, US5273743; các protein gắn kết tổng hợp sinh học, ví dụ, cặp scFv liên kết chép qua các đuôi phía đầu C tốt hơn là qua các liên kết chéo hóa học phản ứng amin hoặc liên kết chéo hóa học phản ứng, như được mô tả trong, ví dụ, US5534254; các kháng thể hai chức năng, ví dụ, các mảnh Fab có các vị trí đặc hiệu gắn kết khác nhau được dime hóa qua các khóa kéo (zipper) loxin (ví dụ, c-fos và c-jun) được thay thế miến cố định, như được mô tả trong, ví dụ, US5582996; các thụ thể hóa trị và có hai vị trí đặc hiệu và thụ thể đặc hiệu oligo oligo hóa trị, có một vị trí đặc hiệu oligo, ví dụ, các vùng VH-CH1 của hai kháng thể (hai mảnh Fab) được nối qua phần tử cách polypeptit giữa vùng CH1 của một kháng thể và vùng VH của kháng thể khác đặc trưng là với chuỗi nhẹ đi kèm, như được mô tả trong, ví dụ, US5591828; thể liên hợp kháng thể-ADN có hai vị trí đặc hiệu, ví dụ, liên kết chéo các kháng thể hoặc mảnh Fab qua mảnh ADN mạch đôi, như được mô tả trong, ví dụ, US5635602; protein dung hợp có

hai vị trí đặc hiệu, ví dụ, cấu trúc biểu hiện chứa hai scFv với phần tử nối peptit xoắn ưa nước giữa chúng và vùng cố định đầy đủ, như được mô tả trong, ví dụ, US5637481; các protein gắn kết đa đặc hiệu và đa hóa trị, ví dụ, dime của các polypeptit có miền thứ nhất với miền gắn kết của vùng biến đổi trên chuỗi nặng của Ig, và miền thứ hai với miền gắn kết của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của Ig, thường được gọi là kháng thể đôi (các cấu trúc bậc cao hơn cũng được bao gồm để tạo ra các phân tử có hai vị trí đặc hiệu, phân tử có ba vị trí đặc hiệu, hoặc phân tử có bốn vị trí đặc hiệu, như được mô tả trong, ví dụ, US5837242; các cấu trúc với các chuỗi VL và VH được nối ngoài ra còn được nối với các phần tử cách peptit với vùng bản lề của kháng thể và vùng CH3, có thể được dime hóa để tạo ra các phân tử có hai vị trí đặc hiệu/đa hóa trị, như được mô tả trong, ví dụ, US5837821; các miền VH và VL được nối với phần tử nối peptit ngắn (ví dụ, 5 hoặc 10 axit amin) hoặc không có phần tử nối theo bất kỳ hướng nào, mà có thể tạo ra các dime để tạo ra các kháng thể đôi có hai vị trí đặc hiệu; trimer và tetrame, như được mô tả trong, ví dụ, US5844094; Chuỗi các miền VH (hoặc các miền VL của các thành viên trong cùng một họ) được nối bằng các liên kết peptit bằng các nhóm có thể nối ngang ở đầu C ngoài ra còn được liên kết với các miền VL để tạo ta chuỗi FV (hoặc scFv), như được mô tả trong, ví dụ, US5864019; và các polypeptit gắn kết có một chuỗi có cả hai miền VH và VL được nối qua phần tử nối peptit được kết hợp thành các cấu trúc có nhiều hóa trị qua liên kết ngang hóa học hoặc các liên kết ngang không cộng hóa trị để tạo ra, ví dụ, các cấu trúc hóa trị hai tương đồng, cấu trúc hóa trị hai không tương đồng, cấu trúc hóa trị ba, và cấu trúc hóa trị bốn sử dụng cả hai dạng thức kiểu scFV hoặc diabody, như được mô tả trong, ví dụ, US5869620. Các phân tử có hai vị trí đặc hiệu và phân tử có nhiều vị trí đặc hiệu minh họa bổ sung và các phương pháp tạo ra chúng được tìm thấy trong, ví dụ, US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1,

US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Nội dụng của các đơn được dẫn chiếu trên đây được kết hợp trong bản mô tả bằng cách dẫn chiếu toàn bộ nội dung của nó

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 (ví dụ, phân tử kháng thể có một vị trí đặc hiệu, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, hoặc phân tử kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu) được liên kết cộng hóa trị, ví dụ, được dung hợp, với thành phần còn lại cùng cặp, ví dụ, protein ví dụ, một, hai, hoặc nhiều xytokin, ví dụ, như một phân tử dung hợp, ví dụ, protein dung hợp. Theo các phương án khác, phân tử dung hợp này bao gồm một hoặc nhiều protein, ví dụ, một, hai, hoặc nhiều xytokin. Theo một phương án, xytokin này là in-tơ-lơ-kin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có vị trí đặc hiệu gắn kết thứ nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với TIM-3), vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, LAG-3 hoặc PD-1), và được nối tùy ý với miền in-tơ-lơ-kin (ví dụ, IL-12), ví dụ, IL-12 có chiều dài đủ hoặc một phần của nó. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dung hợp với protein khác, ví dụ, một, hai, hoặc nhiều xytokin, ví dụ, làm phân tử dung hợp. Theo các phương án khác, phân tử dung hợp này chứa một hoặc nhiều protein, ví dụ, một, hai, hoặc nhiều xytokin. Theo một phương án, xytokin này là in-tơ-lơ-kin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21.

"Protein dung hợp" và "polypeptit dung hợp" đề cập đến polypeptit có ít nhất hai thành phần liên kết cộng hóa trị với nhau, trong đó mỗi thành phần này là polypeptit có đặc tính khác nhau. Đặc tính này có thể là đặc tính sinh học, chẳng hạn như hoạt động *in vitro* hoặc *in vivo*. Đặc tính này cũng có thể là đặc tính vật lý hoặc đặc tính hóa học đơn giản, chẳng hạn như gắn với phân tử đích, xúc tác phản ứng, v.v. Hai thành phần này có thể được liên kết trực tiếp bằng một liên kết peptit hoặc qua phần tử nối peptit, nhưng trong khung đọc của nhau.

Ví dụ điển hình của phân tử kháng thể kháng TIM-3

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(b) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(c) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14;

(d) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 24; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8;

(e) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO:

5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14; hoặc

(f) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 30; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 24; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của

VLCDR1 SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể bao gồm VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 30; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7 hoặc SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 24 hoặc SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7 hoặc SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7 hoặc SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 14.

Theo các phương án của các phân tử kháng thể nêu trên, VHCDR1 này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3. Theo các phương án khác, VHCDR1 này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9.

Theo các phương án về các phân tử kháng thể nêu trên, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 4. Theo các phương án khác, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 10. Theo các phương án khác, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 24. Theo các phương án khác, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 25. Theo các phương án khác, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 30. Theo các phương án khác, VHCDR2 này chứa các trình tự axit amin SEQ ID NO: 31.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin ít nhất 85% giống hệt với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, hoặc 100.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, hoặc 100.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin ít nhất 85% giống hệt với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96, hoặc 104.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96, hoặc 104.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 2.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 26 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 48 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 16 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 80 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 84 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 88.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 92 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 96.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa miền biến đổi của chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 100 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 104.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 28 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 38 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 116 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 121 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 70 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 90.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 94 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 98.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa chuỗi nặng gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 106.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên được chọn từ Fab, F(ab')2, Fv, hoặc mảnh Fv một chuỗi (scFv).

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên chứa vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ các vùng cố trên các chuỗi nhẹ kapa hoặc chuỗi nhẹ lambda.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR2 của vùng VH SEQ ID NO: 1, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR2 này và một hoặc cả hai CDR1 và CDR3 của vùng VH SEQ ID NO: 1, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR2 của vùng VH SEQ ID NO: 1 kết hợp với 1, 2, 3, 4, hoặc 5 (*ví dụ*, chung toàn bộ) CDR khác được tìm thấy trong SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VHCDR2 SEQ ID NO: 4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm VHCDR2 SEQ ID NO: 4 kết hợp với một hoặc cả hai VHCDR1 SEQ ID NO: 3 và VHCDR3 SEQ ID NO: 5. Như một ví dụ khác nữa, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm VHCDR2 SEQ ID NO: 4 kết hợp với 1, 2, 3, 4, hoặc 5 (*ví dụ*, chung toàn bộ) CDR khác được chọn từ các SEQ ID NO: 3, 5, 6, 7, và 8.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR3 của vùng VL SEQ ID NO: 2, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR3 và một hoặc cả hai CDR1 và CDR2 của vùng VL SEQ ID NO: 2, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR3 của vùng VL SEQ ID NO: 2 kết hợp với 1, 2, 3, 4, hoặc 5 (ví dụ, chung toàn bộ) CDR khác được tìm thấy trong SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VLCDR3 SEQ ID NO: 8. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm VLCDR3 SEQ ID NO: 8 kết hợp với một hoặc cả hai VHCDR1 SEQ ID NO: 6 và VHCDR2 SEQ ID NO: 7. Như một ví dụ khác nữa, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể bao gồm VLCDR3 SEQ ID NO: 8 kết hợp với 1, 2, 3, 4, hoặc 5 (ví dụ, chung toàn bộ) CDR khác được chọn từ SEQ ID NO: 3-7.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm CDR2 của vùng VH SEQ ID NO: 1 và CDR3 của vùng VL SEQ ID NO: 2, tùy ý kết hợp với 1, 2, 3, hoặc 4 (ví dụ, chung toàn bộ) CDR bổ sung được tìm thấy trong SEQ ID NO: 1 và SEQ ID NO: 2, sử dụng các định nghĩa về CDR của Kabat hoặc Chothia. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VHCDR2 SEQ ID NO: 4 và VLCDR3 SEQ ID NO: 8, tùy ý kết hợp với 1, 2, 3, hoặc 4 (ví dụ, chung toàn bộ) CDR bổ sung được chọn từ các SEQ ID NO: 3, 5, 6, hoặc 7.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng, vùng cố định trên chuỗi nhẹ, và câc vùng điến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các bảng 1-4 (*ví dụ*, SEQ ID NO: 1 và SEQ ID NO: 2). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng, vùng cố định trên chuỗi nhẹ, và 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 (*ví dụ, tất cả*) CDR của các bảng 1-4.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm trình tự của toàn bộ hoặc một phần chuỗi nặng SEQ ID NO: 1. Ví dụ, theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm các axit amin 1-98, 1-107, hoặc 1-118 SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm các axit amin 1-98 SEQ ID NO: 1, vùng hCDR3 (*ví dụ*, SEQ ID NO: 5 hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó), và vùng VHFW4 (*ví dụ*, vùng VHFW4 của người, vùng đồng nhất với các trình tự D hoặc J của người, các axit amin 108-118 của SEQ ID NO: 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với nó). Theo một số phương án, vùng VHFW4 này có không nhiều hơn 1 hoặc 2 vị trí không giống nhau liên quan đến các axit amin 108-118 của SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, vùng VHFW4 này có không nhiều hơn 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 vị trí không giống nhau liên quan đến các axit amin 108-118 của SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án vùng hCDR3 này có không nhiều hơn 1 hoặc 2 vị trí không giống nhau liên quan đến SEQ ID NO: 5.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên có khả năng gắn kết với TIM-3 của người với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn 0,5nM.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có khả năng gắn kết độc lập với TIM-3 của người và TIM-3 của khỉ cynomolgus với ái lực cao. Theo một số phương án, ái lực cao đề cập đến K_D nhỏ hơn 5, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, hoặc 0,1nM, *ví dụ*,

khoảng 0,3 đến 0,01nM, *ví dụ*, khoảng 0,2 đến 0,05nM, *ví dụ*, khi được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên gắn với TIM-3 của khỉ cynomolgus với K_D nhỏ hơn 10, 5, 4, 3, 2, hoặc 1nM, *ví dụ*, khi được đo bằng phương pháp Biacore, phân tích FACS, hoặc ELISA.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên gắn với TIM-3 của người với KD nhỏ hơn 5, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, hoặc 0,1nM, *ví dụ*, khi được đo bằng phương pháp Biacore, phân tích FACS, hoặc ELISA.

Theo các phương án, các phân tử kháng thể nêu trên không gắn với TIM-3 của chuột.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể này gắn với TIM-3 của động vật có vú, *ví dụ*, TIM-3 của người. Ví dụ, phân tử kháng thể này gắn đặc hiệu với epitop, *ví dụ*, epitop dạng thẳng hoặc epitop dạng cấu hình, (*ví dụ*, epitop như được mô tả ở đây) trên TIM-3. Theo một số phương án, epitop này ít nhất là một phần của miền IgV của TIM-3 của người hoặc TIM-3 của khỉ cynomolgus. Theo các khía cạnh cụ thể, sẽ có lợi nếu xác định kháng thể gắn với ái lực cao các chất tương đồng của protein quan tâm ở người và ở khỉ cynomolgus. Tính phản ứng chéo được mong đợi này cho phép cùng một kháng thể (hoặc hai kháng thể có CDR hoặc các vùng biến đổi giống nhau) được kiểm tra thử nghiệm trên một mô hình động vật và sau đó được sử dụng cho các bệnh nhân là người làm chất điều trị.

Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể nêu trên không phản ứng chéo với TIM-3 của chuột. Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể nêu trên ít phản ứng chéo với TIM-3 của chuột. Ví dụ, tính phản ứng chéo có thể được đo bằng phương pháp Biacore hoặc thử nghiệm gắn kết sử dụng các tế bào biểu hiện TIM-3 (*ví dụ,* các tế bào 300.19 biểu hiện TIM-3 của người). Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên gắn với miền tương tự Ig ngoại bào (*ví dụ,* miền IgV) của TIM-3.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên gắn với một hoặc nhiều gốc thuộc: hai gốc liền kề với đầu N của mạch A, vòng BC, vòng CC', mạch F, vòng FG, và mạch G của TIM-3, hoặc một hoặc nhiều (*ví dụ,* hai, năm, mười, mười lăm, hai mươi, hai lăm, ba mươi, ba lăm, hoặc tất cả) các gốc trong vòng hai hoặc nhiều hơn hai

gốc liền kề với đầu N của mạch A, vòng BC, vòng CC', mạch F, vòng FG, hoặc mạch G của TIM-3. Mạch F của TIM-3 chứa các gốc G106 đến I112; mạch G của TIM-3 chứa các gốc E121 đến K130; vòng FG của TIM-3 chứa các gốc nằm giữa mạch F và mạch G, *ví dụ*, chứa các gốc Q113 đến D120; vòng BC của TIM-3 chứa các gốc nằm giữa mạch B và mạch C, *ví dụ*, chứa các gốc P37 đến P50; hai gốc liền kề với đầu N của mạch A chứa các gốc V24 và E25; vòng CC' chứa các gốc nằm giữa mạch C và mạch C', *ví dụ*, chứa các gốc G56 đến N65. Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên gắn với một hoặc nhiều gốc thuộc: mạch A, vòng EF, mạch C, vòng C'C'', hoặc mạch C''. Mạch A chứa các gốc Y26 đến E29; vòng EF chứa các gốc nằm giữa mạch E và mạch F, *ví dụ,* chứa các gốc E98 to S105; mạch C chứa các gốc V51 đến K55; vòng C'C'' chứa các gốc nằm giữa mạch C' và mạch C'', ví dụ, chứa các gốc D71 đến D74; và mạch C'' chứa các gốc V75 đến W78. Việc đánh số các gốc của TIM-3 được mô tả, *ví dụ,* trong Fig. 18. Theo một phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 gắn với một hoặc nhiều (*ví dụ,* hai, năm, mười, mười lăm, hai mươi, hai lăm, ba mươi, ba lăm, hoặc tất cả) các gốc trong mạch F, mạch G, và vòng CC' của TIM-3.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên giảm hoặc ức chế thấm qua màng huyết tương hoặc thấm qua màng phụ thuộc PtdSer của TIM-3. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên giảm hoặc ức chế gắn kết với phối tử PtdSer TIM-3. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên giảm hoặc ức chế gắn kết với phối tử HMGB1 TIM-3. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên giảm hoặc ức chế gắn kết với phối tử CEACAM-1 TIM-3. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên giảm hoặc ức chế gắn kết với phối tử Semaphorin-4A TIM-3. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 nêu trên không giảm hoặc không ức chế gắn kết với phối tử Galectin-9 TIM-3.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, bề mặt TIM-3 (*ví dụ*, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Thr41, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, và/hoặc Leu127.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, bề mặt TIM-3 (*ví dụ*, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Tyr26, Phe39, Tyr40, Thr41, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Ser105, Gly106, Ile107, Asn119, Asp120, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, và/hoặc Val128, *ví dụ*, như được chi tiết trong bảng 13.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, bề mặt TIM-3 (*ví dụ*, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Glu23, Val24, Glu25, Tyr26, Thr41, Pro42, Ala43, Ala44, Pro45, Gly46, Asn47, Leu48, Val49, Pro50, Val51, Cys52, Trp53, Gly54, Lys55, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, và/hoặc Leu127.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, bề mặt TIM-3 (*ví dụ*, một, hai, ba, năm, tám, mười, mười lăm, hai mươi, hai mốt, hai lăm, hoặc nhiều gốc axit amin liên tục hoặc không liên tục (ví dụ, không liền kề) được chọn từ Val24, Glu25, Tyr26, Phe39, Tyr40, Thr41, Pro42, Ala43, Ala44, Pro45, Gly46, Asn47, Leu48, Val49, Pro50, Val51, Cys52, Trp53, Gly54, Lys55, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Ser105, Gly106, Ile107, Asn119, Asp120, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, và/hoặc Val128.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh với CEACAM-1 để gắn kết với TIM-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác, *ví dụ*, gắn với, một, hai, hoặc nhiều hơn (tất cả) trong số C58, N119 và K122 của TIM-3, *ví dụ*, thế chỗ hoặc cạnh tranh CEACAM-1 để gắn kết với các gốc này. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành liên kết hyđro giữa K122 của TIM-3 và N42 của CEACAM-1. Liên quan đến CEACAM-1, người ta đã chứng minh rằng CEACAM-1 là phối tử cho TIM-3 và được yêu cầu đối với khả năng trung gian ức chế tế bào T của TIM-3, có thể có vai trò quan trọng trong điều hòa tự miễn và miễn dịch kháng khối u (Huang, et al. (2014) Nature doi:10.1038/nature13848). Ức chế tương tác giữa TIM-3 và CEACAM-1 có thể được sử dụng bằng các chất điều biến

miễn dịch khác được mô tả ở đây (*ví dụ*, chất ức chế kháng PD-1) để tăng cường đáp ứng miễn dịch chống ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, vòng gắn kết PtdSer của TIM-3, *ví dụ*, miền IgV của TIM-3 của người. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 tương tác với, *ví dụ*, gắn với, ít nhất hai vòng gắn kết PtdSer của TIM-3, *ví dụ*, vòng FG và vòng CC' của TIM-3 (*ví dụ*, vị trí gắn kết phối tử phụ thuộc vào ion kim loại (MILIBS)). Ví dụ, nhóm carboxyl của PtdSer có thể gắn với vòng CC' của TIM-3 và nhóm amino của PtdSer có thể gắn với vòng FG của TIM-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 giảm hoặc ngăn cản sự xuyên màng nhờ PtdSer của TIM-3. Do đó, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể giảm việc đấu tranh của các tế bào biểu hiện TIM-3 và/hoặc thấm vào màng của các tế bào chết theo chương trình (có thể trình diễn PtdSer) để loại bỏ chúng.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh với HMGB1 để gắn kết với TIM-3. *Ví dụ*, nó giảm sự gắn kết của HMGB1 với gốc 62 của TIM-3 (Q ở chuột, E trong TIM-3 của người). Liên quan đến HMGB1, nó đã được báo cáo là tương tác với TIM-3 để giúp các tế bào đuôi gai liên quan đến khối u ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh do axit nucleic (Chiba *et al.*, (2012) Nat. Immunol. 13(9):832-842). Do đó, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch bẩm sinh do axit nucleic.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 không cạnh tranh hoặc không giảm phối tử Galectin-9 (Gal-9) gắn kết với TIM-3.

Theo các phương án, phân tử kháng thể phân tử kháng thể kháng TIM-3 có một vị trí đặc hiệu hoặc phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu. Theo các phương án, phân tử kháng thể này có vị trí đặc hiệu thứ nhất với TIM-3 và có vị trí đặc hiệu gắn kết thứ hai với PD-1, LAG-3, CEACAM (*ví dụ*, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo các phương án, phân tử kháng thể bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, *ví dụ*, một nửa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của một nửa kháng thể.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nêu trên có khả năng tăng cường đáp ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên.

Được đề xuất ở đây là phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa phân tử kháng thể nêu trên, vectơ và các tế bào chủ của nó. Phân tử axit nucleic này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ARN, ADN hệ gen và cADN.

Theo các phương án, phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể, hoặc cả hai, của phân tử bất kỳ trong số các phân tử kháng thể nêu trên.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này ít nhất là giống 85% với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 11, 17, 29, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115, hoặc 120.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 11, 17, 27, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115, hoặc 120.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này ít nhất là giống 85% với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117, hoặc 122.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117 hoặc 122.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này ít nhất là giống 85% với với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125, hoặc 127.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125, hoặc 127.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này ít nhất là giống 85% với với SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, hoặc 128.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, hoặc 128.

Dược phẩm và kit

Theo một số khía cạnh, sáng chế này đề xuất chế phẩm, *ví dụ*, chế phẩm dược dụng, chứa phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được bào chế cùng với chất mang dược dụng. Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" bao gồm tất cả và bất kỳ dung môi, môi trường phân tán, chất trì hoãn hấp thụ và chất đẳng trương, và tương tự có tương thích về mặt sinh lý. Chất mang có thể thích hợp để sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng trong cơ, sử dụng dưới da, sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng qua trực tràng, sử dụng tủy sống hoặc sử dụng biểu bì (*ví dụ* bằng cách tiêm hoặc truyền).

Chế phẩm được đưa ra ở đây có thể ở nhiều dạng khác nhau. Các dạng này bao gồm, ví dụ, dạng liều rắn, dạng liều bán rắn, và dạng liều lỏng, chẳng hạn như các dung dịch lỏng (*ví dụ*, dung dịch dùng để tiêm và dung dịch dùng để truyền), dạng phân tán hoặc dạng huyền phù, dạng hạt liposom, và dạng thuốc đạn. Dạng thích hợp phụ thuộc bào chế để sử dụng và ứng dụng điều trị được dự định. Chế phẩm thích hợp đặc trưng là ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc dung dịch dùng để truyền. Một chế độ sử dụng thích hợp là ngoài đường tiêu hóa (*ví dụ*, trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ). Theo một số phương án, phân tử kháng thể này được dùng bằng cách tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch. Theo các phương án cụ thể, kháng thể được dùng bằng cách tiêm trong cơ hoặc tiêm dưới da.

Các cụm từ "sử dụng ngoài đường tiêu hóa" và "sử dụng qua đường ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây có nghĩa là các chế độ sử dụng khác chế độ sử dụng theo đường tiêu hóa và chế độ sử dụng tại chỗ, thường là bằng cách tiêm, và bao gồm, không chỉ giới hạn ở, tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong vỏ capsul, trong ổ mắt, trong khoang tim, trong da, trong màng bụng, xuyên khí quản, dưới

da, dưới bì, trong khớp, dưới bao nang, dưới màng nhện, trong tủy sống, ngoài màng cứng và trong ruột.

Dược phẩm đặc trưng cần vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và lưu trữ. Dược phẩm này có thể được bào chế ở cấu trúc dung dịch, vi nhũ tương, phân tán, hạt liposom, hoặc cấu trúc được sắp xếp kháng thích hợp với nồng độ kháng thể cao. Dung dịch thích hợp cho tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất này (tức là, kháng thể hoặc phần kháng thể) ở lượng được yêu cầu trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần được liệt kê trên đây, như được yêu cầu, tiếp theo bằng bước lọc vô trùng. Thông thường, thể phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hoạt chất vào trong chất dẫn thuốc vô trùng chứa môi trường phân tán có tính bazơ và các thành phần khác được yêu cầu từ những thành phần được liệt kê trên đây. Trong trường hợp các dạng bột vô trùng để bào chế dung dịch vô trùng dùng cho tiêm, các phương pháp được ưu tiên để bào chế là sấy chân không và đông khô tạo ra bột của các thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch được lọc vô trùng trước đó của nó. Tính lỏng của dung dịch có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao phủ chẳng hạn như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt yêu cầu và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc hấp thụ kéo dài các chế phẩm dùng cho tiêm có thể được mang lại bằng cách được bao gồm trong chế phẩm này chất trì hoãn hấp thụ, ví dụ, các muối monostearat và gelatin.

Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng theo nhiều phương pháp khác nhau. Một số phương pháp đã được biết trong lĩnh vực này, và cho nhiều ứng dụng điều trị, một chế độ/đường dùng thích hợp là tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch. Theo một phương án, các phân tử kháng thể có thể được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch ở tốc độ lớn hơn 20mg/phút, *ví dụ*, 20-40mg/phút, và tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt liều khoảng 35 đến 440mg/m^2, tốt hơn là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và tốt hơn là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo một phương án, các phân tử kháng thể có thể được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch ở tốc độ nhỏ hơn 10mg/phút; tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 5mg/phút để đạt liều khoảng 1 đến 100mg/m^2, tốt hơn là khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2 và tốt hơn là, khoảng 10mg/m^2. Những người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu chính xác rằng, đường dùng và/hoặc chế độ sử dụng sẽ khác nhau phụ thuộc vào

kết quả mong muốn đạt đến. Theo các phương án cụ thể, hoạt chất có thể được điều chế với chất mang sẽ bảo vệ hợp chất này khỏi sự giải phóng nhanh, chẳng hạn như chế phẩm giải phóng kiểm soát, bao gồm các hệ thống cấy, miếng dán qua da, và các hệ thống vận chuyển được bao siêu nhỏ. Các polyme tương thich sinh học, bị phân hủy sinh học có thể được sử dụng, chẳng hạn như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Nhiều phương pháp bào chế các chế phẩm này đã được cấp bằng độc quyền sáng chế hoặc nói chung là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể có thể được sử dùng qua đường miệng, ví dụ, với chất mang ăn được, đồng hóa được hoặc với chất pha loãng trơ. Phân tử kháng thể (và thành phần khác, nếu mong muốn) cũng có thể được bọc trong bao gelatin vỏ cứng hoặc vỏ mềm, được nén thành viên nén, hoặc được kết hợp trực tiếp bào chế độ ăn của đối tượng. Đối với việc sử dụng điều trị qua đường miệng, phân tử kháng thể có thể được kết hợp với tá dược và được sử dụng ở dạng các viên nén tiêu hóa được, viên nén ngậm, viên ngậm, viên nang, cồn ngọt, dạng huyền phù, si-rô, dạng xốp, và tương tự. Để việc sử dụng phân tử kháng thể bằng cách khác ngoài cách sử dụng ngoài đường tiêu hóa, có thể cần thiết phải bao hợp chất này với, hoặc đồng sử dụng hợp chất này với, vật liệu ngăn ngừa sự bất hoạt hợp chất này. Dược phẩm cũng có thể được sử dụng với các thiết bị y tế, và một số thiết bị y tế đã được biết trong lĩnh vực này.

Chế độ liều lượng được điều chỉnh để cung cấp đáp ứng mong muốn (*ví dụ*, đáp ứng điều trị). Ví dụ, liều dùng một lần có thể được sử dụng, các liều được chia có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều này có thể được giảm hoặc tăng theo tỷ lệ như được chỉ ra bởi sự cấp bách của trường hợp điều trị. Đặc biệt có lợi khi bào chế chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều để dễ sử dụng và tính đồng nhất của liều dùng. Dạng đơn vị liều như được sử dụng ở đây đề cập đến các đơn vị phân tách về mặt vật lý làm các liều đơn vị cho các đối tượng được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất định trước được tính toán để tạo ra tác động điều trị mong muốn kết hợp với dược chất mang yêu cầu. Việc cụ thể hóa các dạng đơn vị liều phải tuân theo và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc

tính độc nhất hoạt chất và tác động điều trị cụ thể cần đạt được, và (b) các giới hạn vốn có trong lĩnh vực này về việc điều chế hoạt chất này để điều trị tính mẫn cãm ở các cá thể.

Khoảng, không chỉ giới hạn ở, ví dụ điển hình lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc lượng có hiệu quả phòng bệnh của phân tử kháng thể là 0,1-30mg/kg, tốt hơn nữa là 1-25mg/kg. Chế độ liều và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng bằng cách tiêm (*ví dụ*, dưới da hoặc trong tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến 40mg/kg, *ví dụ*, 1 đến 30mg/kg, *ví dụ*, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, 1 đến 10mg/kg, 5 đến 15mg/kg, 10 đến 20mg/kg, 15 đến 25mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Lịch trình sử dụng liều có thể thay đổi từ, *ví dụ*, 1 lần/tuần đến 1 lần/ 2, 3, hoặc 4 tuần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg sử dụng cách tuần. Phân tử kháng thể có thể được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch ở tốc độ lớn hơn 20mg/phút, *ví dụ*, 20-40mg/phút, và tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt liều khoảng 35 đến 440mg/m^2, tốt hơn là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và tốt hơn là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo các phương án, tốc độ truyền là khoảng 110 đến 130mg/m^2 đạt đến nồng độ khoảng 3mg/kg. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể có thể được sử dụng bằng cách truyền trong tĩnh mạch ở tốc độ nhỏ hơn 10mg/phút, *ví dụ*, nhỏ hơn hoặc bằng 5mg/phút để đạt liều khoảng 1 đến 100mg/m^2, *ví dụ*, khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2, hoặc, khoảng 10mg/m^2. Theo một số phương án, kháng thể được truyền trong một khoảng thời gian là 30 phút. Cần được lưu ý rằng các giá trị liều có thể thay đổi với loại và độ nghiêm trọng của tình trạng cần được làm thuyên giảm. Ngoài ra, cần được hiểu rằng, đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, chế độ liều cụ thể nên được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá thể và sự đánh giá chuyên môn của người sử dụng hoặc theo dõi sự sử dụng chế phẩm này, và rằng các khoảng liều được liệt kê ở đây chỉ là minh họa và không được dự định để giới hạn phạm vi hoặc thực tế của chế phẩm được yêu cầu bảo hộ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" hoặc "lượng có hiệu quả phòng bệnh" của phân tử kháng thể. "Lượng có hiệu quả điều trị bệnh" đề cập đến lượng có hiệu quả, ở liều dùng và cho các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể hoặc

mảnh kháng thể được cải biến có thể thay đổi theo các yếu tố chẳng hạn như giai đoạn của bệnh, tuổi, giới tính, và cân nặng của cá thể, và khả năng tạo ra đáp ứng mong muốn của kháng thể hoặc phần kháng thể. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh cũng là một trong số những tác động gây độc hoặc tác động gây hại bị lấn át bởi các tác động có lợi về điều trị. "Liều có hiệu quả điều trị" tốt hơn là ức chế các tham số có thể đo lường được ít nhất là khoảng 20%, tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 40%, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 60%, và còn tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 80% so với các đối tượng không được điều trị. Các tham số có thể đo lường được có thể là, *ví dụ*, tốc độ sinh trưởng của khối u hoặc tốc độ tăng trưởng của kháng nguyên. Khả năng của hợp chất để ức chế tham số có thể đo lường được có thể được đánh giá trong hệ thống mô hình động vật dự đoán về hiệu quả đối với bệnh ở người tương ứng. Ngoài ra, đặc tính này của chế phẩm có thể được đánh giá bằng cách thẩm định khả năng ức chế của hợp chất, các thử nghiệm ức chế *in vitro* này đã biết đối với nhà thực nghiệm có hiểu biết.

"Lượng có hiệu quả phòng bệnh" đề cập đến một lượng có hiệu quả, ở các liều lượng và khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả phòng bệnh mong muốn. Đặc trưng là, kể từ khi liều phòng bệnh được sử dụng cho các đối tượng trước khi hoặc ở giai đoạn sớm hơn của bệnh, lượng có hiệu quả phòng bệnh này sẽ phải nhỏ hơn lượng có hiệu quả điều trị bệnh.

Cũng thuộc trong sáng chế là bộ kit chứa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều phần tử bao gồm: hướng dẫn sử dụng; các chất khác, *ví dụ*, chất đánh dấu, chất điều trị bệnh, hoặc chất hữu ích cho chelat hóa, hoặc chất ghép cặp khác, kháng thể với chất đánh dấu hoặc chất điều trị, hoặc chế phẩm chống phóng xạ; các thiết bị hoặc vật liệu khác để chuẩn bị phân tử kháng thể để sử dụng; chất mang dược dụng; và các thiết bị hoặc vật liệu khác để cho dùng với đối tượng.

Sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3

TIM-3 là protein đồng ức chế được biểu hiện, *ví dụ,* trên tế bào T trợ giúp 1 (Th1) CD4+ được hoạt hóa và các tế bào T CD8+ gây độc tế bào tiết IFN-γ. TIM-3 được đồng biểu hiện rộng rãi trên các tế bào T kiệt quệ PD-1+ như được biểu hiện trong các mô hình tiền lâm sàng của bệnh ung thư và kiệt quệ do virut. Việc đồng ngăn chặn các con đường ngày có thể hồi phục chức năng tế bào T tế bào tác động (*ví dụ,* tiết IFN-γ, tăng sinh) ở một

số mô hình cũng như các PBMC của người có nguồn gốc từ các bệnh nhân u hắc tố di căn và bệnh nhân HIV hoặc HCV. TIM-3 cũng được tăng số lượng trên các tế bào T điều hòa tự nhiên Fox-P3+ (và các tế bào điều hòa tự nhiên âm tính với Fox-P3 được cảm ứng), và biểu hiện nTregs tương quan với độ nghiêm trọng của bệnh ở bệnh ở tế bào gan, và bệnh ung thư biểu mô buồng trứng. Ở các mô hình chuột, nTregs TIM-3+ đã được chứng minh là ức chế miễn dịch nhiều hơn (tiết IL-10 và TGF-β ở mức độ cao hơn).

Ngoài ra, TIM-3 có thể đóng vai trò quan trọng trong các tế bào miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các tế bào NK, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và các tế bào đuôi gai (DC). TIM-3 được biểu hiện chủ yếu trên đại thực bào và DC, và sự ngăn chặn có thể tăng cường tiết TNF-α từ bạch cầu đơn nhân của người và biểu hiện tiết NF-κB tăng lên trên dòng tế bào đuôi gai ở chuột. TIM-3 cũng có thể góp phần mở rộng các tế bào ức chế có nguồn gốc từ dạng tủy (MDSC). Biểu hiện chủ yếu của TIM-3 trên đại thực bào đi kèm với việc tiết IL-12 ít hơn, và điều hòa giảm hoạt hóa TLR sau TIM-3 có thể dẫn tới IL-12 được tăng cường và các đáp ứng tế bào T đáp ứng tiếp sau đó.

Các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây có ứng dụng chẩn đoán *in vitro* và *in vivo*, cũng như ứng dụng phòng và điều trị bệnh. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể điều biến (*ví dụ*, tăng cường hoặc ức chế) đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bằng cách gắn kết TIM-3. Ví dụ, các phân tử này có thể được sử dụng với tế bào trong nuôi cấy, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc với đối tượng, *ví dụ*, đối tượng là người, *ví dụ*, *in vivo*, để điều biến (*ví dụ*, tăng cường hoặc ức chế) tính sinh miễn dịch.

Theo đó, theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp thay đổi đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể được mô tả ở đây, sao cho đáp ứng miễn dịch này ở đối tượng bị thay đổi. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được tăng cường, kích thích hoặc điều hòa tăng. Theo các phương án cụ thể, đáp ứng miễn dịch bị ức chế hoặc bị điều hòa giảm. Ví dụ, các phân tử kháng thể này có thể được sử dụng với tế bào trong nuôi cấy, ví dụ, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc trong đối tượng, *ví dụ*, *in vivo*, để phòng, điều trị, và/hoặc chẩn đoán nhều rối loạn khác nhau, chẳng hạn như các loại bệnh ung thư, các rối loạn miễn dịch, và bệnh xâm nhiễm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dự định bao gồm người và những động vật không phải người. Theo một số phương án, đối tượng này là người, *ví dụ*,

bệnh nhân mắc rối loạn hoặc có tình trạng được đặc điểm hóa bởi hoạt động chức năng TIM-3 bất thường. Thông thường, đối tượng này có ít nhất một số protein TIM-3, bao gồm epitop TIM-3 được gắn bởi phân tử kháng thể, *ví dụ*, nồng độ protein và epitop đủ cao để hỗ trợ kháng thể gắn kết với TIM-3. Thuật ngữ "động vật không phải người" bao gồm động vật có vú và động vật không phải động vật có vú, chẳng hạn như linh trưởng không phải con người. Theo một số phương án, đối tượng này là người. Theo một số phương án, đối tượng này là người bệnh có nhu cầu tăng cường đáp ứng miễn dịch. các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây thích hợp để điều trị bệnh nhân là người mắc rối loạn có thể được điều trị bằng cách điều biến (*ví dụ*, làm tăng hoặc ức chế) đáp ứng miễn dịch.

Phương pháp điều trị các rối loạn miễn dịch

TIM-3 là thụ thể xuyên màng biểu hiện trên tế bào T, ví dụ, các tế bào T CD4+, các tế bào T CD8+, các tế bào T điều hòa, và các tế bào Th1 được biệt hóa. Sự chuyển động phụ thuộc TIM-3 của các tế bào Th1 đến mô đích có thể bị ức chế bằng TIM-3 hòa tan (xem US 7,470,428). Theo đó, việc điều biến chức năng TIM-3 có thể giảm chuyển động tế bào T vào trong mô đích, *ví dụ*, trong các đối tượng mắc bệnh tự miễn. TIM-3 có thể đóng vai trò quan trọng trong việc cảm ứng các bệnh tự miễn bằng cách điều hòa hoạt hóa và/hoặc chức năng đại thực bào. Theo đó, theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây thích hợp để sử dụng để điều hòa giảm đáp ứng miễn dịch không mong muốn, *ví dụ*, điều trị các bệnh tự miễn.

Hơn nữa, như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế ở đây, các kháng thể kháng TIM-3 có thể kích thích việc giết các tế bào đích trung gian bởi tế bào NK, và có thể tăng cường tiết IFN-gama và tăng sinh tế bào T CD4+. Theo đó, theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây thích hợp để sử dụng trong kích thích đáp ứng miễn dịch mong muốn, *ví dụ*, đáp ứng miễn dịch chống tế bào ung thư hoặc chống tác nhân gây bệnh.

Các kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn miễn dịch, đặc biệt là các rối loạn liên quan đến tế bào lympho T, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh và rối loạn viêm mạn tính, chẳng hạn như bệnh Crohn, bệnh viêm khớp phản ứng, bao gồm bệnh Lyme, đái tháo đường phụ thuộc insulin, bệnh tự

miễn đặc hiệu cơ quan của cơ thể, bao gồm chứng đa xơ cứng, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto và bệnh Grave, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh vảy nến, chứng đào thải mảnh ghép, bệnh vật chủ kháng lại mảnh ghép, bệnh u hạt, các tình trạng do cơ địa, chẳng hạn như hen và dị ứng, bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh dị ứng dạ dày-ruột, bao gồm bệnh dị ứng thức ăn, chứng tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm cầu thận (*ví dụ*, bệnh thận IgA), các trạng thái mẫn cảm với yếu tố gây bệnh cụ thể chẳng hạn như giun sán (*ví dụ*, leishmaniasis).

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng để điều biến chức năng của tế bào T, *ví dụ*, chức năng của các tế bào T CD4+, chức năng của các tế bào T CD8+, chức năng của Tregs, chức năng của Th17, và chức năng của Th1. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 dẫn đến sự ngăn chặn TIM-3, và được sử dụng để điều trị rối loạn tự miễn không phải là bệnh phụ thuộc Th1 (xem Schroll et al., Am J Pathol 2010 April; 176(4):1716-1742). Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 không dẫn đến sự ngăn chặn TIM-3.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3, dẫn đến sự thúc đẩy hoặc giảm việc chuyển tế bào T đến mô đích, thúc đẩy hoặc ức chế hoạt hóa tế bào trình diện kháng nguyên (APC).

Theo một số phương án, đối tượng có nhu cầu điều trị bệnh tự miễn. Bệnh tự miễn bao gồm các bệnh trong đó các kháng thể của đối tượng này phản ứng với mô của vật chủ đó hoặc trong đó các tế bào T đáp ứng miễn dịch tự động phản ứng với các peptit nội gen và gây ra sự phá hủy cấu trúc mô. Do đó, đáp ứng miễn dịch bị tăng lên chống lại kháng nguyên của chính đối tượng này, được đề cập đến như là kháng nguyên tự thân. Các bệnh tự miễn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, *ví dụ*, bệnh Crohn ở trẻ em, chứng đa xơ cứng, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh viêm não tủy tự miễn , chứng nhược cơ (MG), bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, Hội chứng Goodpasture, chứng bọng nước (*ví dụ*, chứng bọng nước thông thường), bệnh Grave, thiếu máu tan máu tự miễn, xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, da xơ cứng với các kháng thể kháng collagen, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm đa cơ, thiếu máu ác tính, bệnh Addison tự phát, vô sinh do tự miễn, bệnh viêm cầu thận (*ví dụ*, bệnh viêm cầu thận liềm, bệnh viêm cầu thận tăng sinh), bọng nước pemphigus, hội chứng Sjogren, bệnh kháng insulin, bệnh

tiểu đường tự miễn (bệnh tiểu đường typ 1; bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin), chứng xơ vữa động mạch, và bệnh Alzheimer.

Theo một số khía cạnh, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây được dùng để điều trị đáp ứng miễn dịch không mong muốn đối với chất gây dị ứng. Ví dụ về các chất gây dị ứng thực vật và chất gây dị ứng động vật tự nhiên bao gồm các protein cụ thể với các chi sau: Chó (Canis familiaris); Các ký sinh trùng chuyên ăn vảy da (*ví dụ*, Dermatophagoides farinae); Mèo (Felis domesticus); Cỏ phấn hương (Ambrosia artemiisfolia; Lolium (*ví dụ*, Lolium perenne hoặc Lolium multiflorum); Cryptomeria (Cryptomeria japonica); Alternaria (Alternaria alternata); Alder; Alnus (Alnus gultinosa); Betula (Betula verrucosa); Quercus (Quercus alba); Olea (Olea europa); Artemisia (Artemisia vulgaris); Plantago (*ví dụ*, Plantago lanceolata); Parietaria (*ví dụ*, Parietaria officinalis hoặc Parietaria judaica); Blattella (*ví dụ*, Blattella germanica); Apis (*ví dụ*, Apis multiflorum); Cupressus (*ví dụ*, Cupressus sempervirens, Cupressus arizonica và Cupressus macrocarpa); Juniperus (*ví dụ*, Juniperus sabinoides, Juniperus virginiana, Juniperus communis và Juniperus ashei); Thuya (*ví dụ*, Thuya orientalis); Chamaecyparis (*ví dụ*, Chamaecyparis obtusa); Periplaneta (*ví dụ*, Periplaneta americana); Agropyron (*ví dụ*, Agropyron repens); Secale (*ví dụ*, Secale cereale); Triticum (*ví dụ*, Triticum aestivum); Dactylis (*ví dụ*, Dactylis glomerata); Festuca (*ví dụ*, Festuca elatior); Poa (*ví dụ*, Poa pratensis hoặc Poa compressa); Avena (*ví dụ*, Avena sativa); Holcus (*ví dụ*, Holcus lanatus); Anthoxanthum (*ví dụ*, Anthoxanthum odoratum); Arrhenatherum (*ví dụ*, Arrhenatherum elatius); Agrostis (*ví dụ*, Agrostis alba); Phleum (*ví dụ*, Phleum pratense); Phalaris (*ví dụ*, Phalaris arundinacea); Paspalum (*ví dụ*, Paspalum notatum); Sorghum (*ví dụ*, Sorghum halepensis); và Bromus (*ví dụ*, Bromus inermis).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng để điều trị chứng đa xơ cứng, bệnh Crohn, chứng nhiễm trùng, SIRS (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống), hoặc bệnh viêm cầu thận.

Các phương pháp điều trị bệnh ung thư

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 để điều trị bệnh ung thư. Trong khi không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 kích thích hệ thống miễn

dịch của bệnh nhân để nhận biết và phá hủy các tế bào ung thư, theo cách đó nhằm điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị biểu hiện, và phân tử kháng thể kháng TIM-3 hướng đích các tế bào ung thư hoặc các tế bào trong vi môi trường bệnh ung thư.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng *in vivo* sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 sao cho sự tăng trưởng các khối u ung thư bị ức chế. Kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng một mình để ức chế sự tăng trưởng các khối u ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều: việc điều trị ung thư tiêu chuẩn (*ví dụ*, đối với bệnh ung thư hoặc các rối loạn xâm nhiễm), hoặc kháng thể khác hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, phân tử chất đồng kích thích hoặc chất hoạt hóa hoặc chất ức chế một phân tử chất ức chế); vacxin, (*ví dụ*, vacxin phòng ung thư); hoặc các dạng khác của liệu pháp miễn dịch tế bào, như được mô tả dưới đây.

Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, các phương pháp này thích hợp để điều trị bệnh ung thư *in vivo*. Để đạt được sự tăng cường tính sinh miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng cùng với kháng nguyên quan tâm. Khi các kháng thể gắn với TIM-3 này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất, tổ hợp này có thể được sử dụng theo thứ tự hoặc đồng thời.

Các loại bệnh ung thư

Theo các khía cạnh cụ thể, phương pháp điều trị cho đối tượng, *ví dụ*, làm giảm hoặc cải thiện, rối loạn hoặc tình trạng tăng sinh (*ví dụ*, bệnh ung thư), *ví dụ*, khối u rắn, bệnh ung thư máu, khối u mô mềm, hoặc ung thư di căn, ở đối tượng được cung cấp. Phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng một hoặc nhiều phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với các chất hoặc các phương thức điều trị bệnh khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh ung thư" có nghĩa bao gồm tất cả các loại tăng trưởng do ung thư hoặc các quá trình gây ung thư, các mô di căn hoặc các tế bào, mô hoặc cơ quan chuyển dạng ác tính, không phân biệt dạng mô bệnh học hoặc giai đoạn xâm lấn. Ví dụ về các rối loạn ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn, bệnh ung thư về máu, có khối u mô mềm, và các khối u di căn. Các ví dụ về các loại khối u rắn bao gồm các khối u ác tính, *ví dụ*, các loại ung thư mô liên kết, và các loại ung thư biểu mô (bao gồm các bệnh ung thư biểu mô tuyến và các loại ung thư biểu mô tế bào có vảy) của nhiều hệ thống cơ quan khác nhau, chẳng hạn như các loại ung thư biểu mô ảnh hưởng đến gan, phổi, vú, hệ bạch huyết, dạ dày-ruột (*ví dụ*, ruột kết), ống niệu sinh dục (*ví dụ*, các tế bào thận, các tế bào biểu mô niệu), tuyến tiền liệt và họng. Các bệnh ung thư biểu mô tuyến bao gồm các bệnh u ác tính chẳng hạn như hầu hết các bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non và bệnh ung thư thực quản. Các loại ung thư biểu mô tế bào có vảy bao gồm các khối u ác tính, *ví dụ*, ở phổi, thực quản, da, khu vực đầu và cổ, khoang miệng, hậu môn, và cổ tử cung. Theo một phương án, bệnh ung thư này là u hắc tố, *ví dụ*, u hắc tố giai đoạn muộn. Các khối u di căn của những bệnh ung thư nêu trên cũng có thể được điều trị hoặc được ngăn chặn sử dụng các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây.

Bệnh ung thư điển hình có sự tăng trưởng có thể bị ức chế sử dụng các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây bao gồm bệnh ung thư đặc trưng là phản ứng với liệu pháp miễn dịch. Ví dụ không giới hạn về bệnh ung thư thích hợp để điều trị bao gồm u hắc tố (*ví dụ*, u hắc tố ác tính giai đoạn di căn), bệnh ung thư thận (*ví dụ,* bệnh ung thư biểu mô tế bào làm sạch), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (*ví dụ,* bệnh ung thư biểu mô tuyến của tuyến tiền liệt kháng hormon), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết và bệnh ung thư phổi (*ví dụ* bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ). Ngoài ra, các bệnh u ác tính tái phát hoặc kháng thuốc có thể được điều trị bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được mô tả ở đây.

Bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư ống mật; bệnh ung thư bàng quang; bệnh ung thư xương; bệnh ung thư CNS và ung thư não; bệnh u lympho CNS nguyên phát; tân sinh của hệ thần kinh trung ương (CNS); bệnh ung thư vú; bệnh ung thư cổ tử cung; bệnh ung thư biểu mô nhau thai; bệnh

ung thư ruột kết và trực tràng; bệnh ung thư mô liên kết; bệnh ung thư về hệ tiêu hóa; bệnh ung thư nội mạc tử cung; bệnh ung thư thực quản; bệnh ung thư mắt; bệnh ung thư vùng đầu và cổ; bệnh ung thư dạ dày; tân sinh trong biểu mô; bệnh ung thư thận; bệnh ung thư thanh quản; bệnh bạch cầu (bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu cấp tính hoặc mạn tính); bệnh ung thư gan; bệnh ung thư phổi (*ví dụ*, tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ); u lympho bao gồm u lympho Hodgkin's và u lympho không Hodgkin; u lympho thuộc hệ bạch huyết; u hắc tố, *ví dụ*, u hắc tố ác tính bên trong mắt hoặc u hắc tố ác tính ở da; u tủy; bệnh u nguyên bào thần kinh; bệnh ung thư khoang miệng (*ví dụ*, môi, lưỡi, miệng, và họng); bệnh ung thư buồng trứng; bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư tuyến tiền liệt; bệnh u nguyên bào võng mạc; bệnh ung thư mô liên kết cơ vân; bệnh ung thư trực tràng; bệnh ung thư bệnh ung thư về hệ hô hấp; bệnh ung thư mô liên kết; bệnh ung thư da; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư tinh hoàn; bệnh ung thư tuyến giáp; bệnh ung thư tử cung; bệnh ung thư về hệ tiết niệu, bệnh ung thư mô liên kết gan, bệnh ung thư khu vực hậu môn, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ thống nội tiết, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư mô liên kết của mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, khối u rắn ở trẻ nhỏ, khối u ở trục cột sống, u thần kinh hệ đệm gốc não, bệnh u tuyến tuyến yên, bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, bệnh ung thư biểu bì, bệnh ung thư tế bào có vảy, u lympho tế bào T, bệnh ung thư cảm ứng do môi trường bao gồm các loại bệnh ung thư cảm ứng bởi amiăng, cũng như các loại ung thư biểu mô và các loại ung thư mô liên kết khác, và những loại kết hợp của các bệnh ung thư đã nêu.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng các phân tử kháng thể, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn, bệnh ung thư về máu, có khối u mô mềm, và các khối u di căn. Các ví dụ về các loại khối u rắn bao gồm các khối u ác tính, *ví dụ*, các loại ung thư mô liên kết, các loại ung thư biểu mô tuyến, và các loại ung thư biểu mô, của nhiều hệ thống cơ quan khác nhau, chẳng hạn như các loại ung thư biểu mô ảnh hưởng đến phổi, vú, hệ bạch huyết, dạ dày-ruột (*ví dụ*, ruột kết), các bộ phận sinh dục và ống niệu sinh dục (*ví dụ*, thận, tế bào biểu mô niệu, tế bào bàng quang), họng, CNS (*ví dụ*, tế bào thần

kinh hệ đệm, tế bào thần kinh hoặc tế bào não), da (*ví dụ*, u hắc tố), và tuyến tụy, cũng như các bệnh ung thư biểu mô tuyến bao gồm các bệnh u ác tính chẳng hạn như phần lớn các bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non và bệnh ung thư thực quản. Các phương pháp và các chế phẩm được bộc lộ ở đây cũng hữu ích để điều trị các khối u di căn liên quan đến các bệnh ung thư nêu trên.

Trong khi không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, một bệnh nhân có nhiều khả năng đáp ứng với việc điều trị bằng chất điều biến miễn dịch (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất như được mô tả ở đây) nếu bệnh nhân này mắc bệnh ung thư biểu hiện ở mức độ cao PD-L1, và/hoặc bệnh ung thư này không bị thanh lọc bởi các tế bào kháng khối u, *ví dụ*, TIL. Các tế bào kháng khối u có thể dương tính với CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ; do đó mức độ của CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ có thể phục vụ làm thông số đọc đối với mức độ của TIL trong vi môi trường. Theo các phương án cụ thể, vi môi trường của bệnh ung thư này đề cập đến dương tính với cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ.

Theo đó, theo các khía cạnh cụ thể, đơn sáng chế đề xuất phương pháp xác định liệu mẫu khối u có dương tính với một hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và IFN-γ, và nếu maẫu khối u này dương tính với một hoặc nhiều hơn, *ví dụ*, hai, hoặc cả ba, các dấu chuẩn này, thì sau đó cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác hoặc các chất kháng bệnh ung thư, *ví dụ*, kháng thể kháng TIM3 như được mô tả ở đây.

Trong các dấu hiệu bệnh sau, phần lớn các bệnh nhân dương tính với cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ: bệnh ung thư phổi (có vảy); bệnh ung thư phổi (biểu mô tuyến); bệnh ung thư đầu và cổ; bệnh ung thư dạ dày; NSCLC; HNSCC; bệnh ung thư dạ dày (*ví dụ*, MSIhi và/hoặc EBV+); CRC (*ví dụ*, MSIhi); bệnh ung thư mũi-họng-hầu (NPC); bệnh ung thư cổ tử cung (*ví dụ*, có vảy); bệnh ung thư tuyến giáp *ví dụ*, bệnh ung thư tuyến giáp dạng nhú; u hắc tố; bệnh ung thư vú TN; và DLBCL (U lympho tế bào B lớn lan tỏa). Trong bệnh ung thư vú nói chung và trong bệnh ung thư ruột kết nói chung, phần trung bình bệnh nhân dương tính với cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ. Trong các dấu hiệu bệnh sau, phần nhỏ bệnh nhân dương tính với cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ: bệnh ung thư vú ER+, và bệnh ung thư

tuyến tụy. Những phát hiện này còn được thảo luận tiếp trong Ví dụ 9. Không liên quan đến phần lớn hay phần nhỏ bệnh nhân dương tính với cả ba dấu chuẩn này, việc sàng lọc bệnh nhân với các dấu chuẩn này cho phép xác định phần bệnh nhân có khả năng đáp ứng ủng hộ liệu pháp điều trị bằng kháng thể PD-1 đặc biệt cao (*ví dụ*, kháng thể khóa chặn PD-1), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, phân tử kháng thể kháng LAG-3, hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1) và/hoặc các chất kháng bệnh ung thư, *ví dụ*, các chất được liệt kê trong bảng 6 và được mô tả trong các công bố được liệt kê trong bảng 6.

Theo một số phương án, mẫu bệnh ung thư này được xếp loại là dương tính với cả ba PDL1/CD8/IFN-γ. Phép đo lường này nhìn chung có thể được có thể chia thành hai điểm ngưỡng: tế bào đơn lẻ được xếp loại là dương tính hay không, và mẫu bệnh này là toàn thể tế bào được xếp loại là dương tính hay không. Thứ nhất, phép đo lường này có thể đo, bên trong tế bào đơn lẻ, nồng độ của PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ. Theo một số phương án, tế bào dương tính với một hoặc nhiều dấu chuẩn này là tế bào có nồng độ của dấu chuẩn này cao hơn so với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu. Ví dụ, theo một số phương án, nồng độ PD-L1 cao trong tế bào cụ thể là nồng độ cao hơn nồng độ PD-L1 trong mô không ung thư tương ứng của bệnh nhân này. Theo một ví dụ khác, theo một số phương án, nồng độ CD8 hoặc IFN-γ cao trong tế bào cụ thể là nồng độ của protein đó đặc trưng là được nhìn thấy trong TIL. Thứ hai, phép đo lường này còn có thể đo phần trăm tế bào trong mẫu dương tính với PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ. (Không nhất thiết mỗi một tế bào phải biểu hiện cả ba dấu chuẩn). Theo một số phương án, mẫu dương tính với cả ba là mẫu có phần trăm các tế bào dương tính với các dấu chuẩn này cao, *ví dụ*, cao hơn giá trị tham chiếu hoặc cao hơn mẫu đối chứng.

Theo các phương án khác, phép đo lường này có thể đo nồng độ của toàn bộ PDL1, CD8, và/hoặc IFN-γ trong mẫu. Trong trường hợp này, nồng độ cao của CD8 hoặc IFN-γ trong mẫu này có thể là nồng độ của protein đó đặc trưng là được nhìn thấy trong khối u không được lọc bằng TIL. Tương tự như thế, nồng độ cao của PD-L1 có thể là nồng độ của protein đó đặc trưng là được nhìn thấy trong mẫu khối u, *ví dụ*, vi môi trường khối u.

Sự xác nhận của các tập hợp nhỏ hơn của các bệnh nhân dương tính với cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ, như được biểu diễn trong Ví dụ 10 ở đây, bộc lộ một số tập hợp nhỏ hơn

các bệnh nhân dường như đáp ứng đặc biệt với liệu pháp điều trị kháng thể PD-1. Ví dụ, nhiều bệnh nhân ung thư vú IM-TN (điều biến miễn dịch, dạng bộ ba âm tính) dương tính với cả ba PDL1/CD8/IFN-γ. Bệnh ung thư vú IM-TN được mô tả trong, ví dụ, Brian D. Lehmann *et al.*, "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", *J Clin Invest.* Jul 1, 2011; 121(7): 2750–2767. Bệnh ung thư vú dạng bộ ba âm tính là bệnh ung thư vú không biểu hiện thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR) và Her2/neu. Các bệnh ung thư này khó để điều trị bởi chúng có đặc trưng là không đáp ứng với đích ER, PR, và Her2/neu. Bệnh ung thư vú dạng bộ ba âm tính ngoài ra còn có thể được chia nhỏ hơn thành các nhóm khác nhau, một trong số đó là bị điều biến miễn dịch. Như được mô tả trong Lehmann *et al.*, IM-TN bệnh ung thư vú được làm gia tăng các nhân tố liên quan đến các quá trình tế bào miễn dịch, ví dụ, một hoặc nhiều câu đường truyền tín hiệu tế bào miễn dịch (*ví dụ*, con đường TH1/TH2, con đường tế bào NK, con đường truyền tín hiệu thụ thể tế bào B, con đường DC, và con đường truyền tín hiệu thụ thể tế bào T), con đường truyền tín hiệu xytokin (*ví dụ*, con đường xytokin, con đường IL-12, và con đường IL-7), xử lý và trình diện kháng nguyên, truyền tín hiệu qua các con đường dịch chuyển tín hiệu miễn dịch cốt lõi (*ví dụ*, truyền tín hiệu NFKB, TNF, và JAK/STAT), các gen liên quan đến chức năng tế bào T, phiên mã miễn dịch, đáp ứng intoferon (IFN) và xử lý kháng nguyên. Theo đó, theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị là bệnh ung thư dương tính, hoặc được xác định là dương tínhvới một hoặc nhiều dấu chuẩn của bệnh ung thư vú IM-TN, *ví dụ*, yếu tố thúc đẩy một hoặc nhiều con đường truyền tín hiệu tế bào miễn dịch (*ví dụ*, con đường TH1/TH2, con đường tế bào NK, con đường truyền tín hiệu thụ thể tế bào B, con đường DC, và con đường truyền tín hiệu thụ thể tế bào T), xử lý và trình diện kháng nguyên, truyền tín hiệu qua các con đường dịch chuyển tín hiệu miễn dịch cốt lõi (*ví dụ*, truyền tín hiệu NFKB, TNF, và JAK/STAT), các gen liên quan đến chức năng tế bào T, phiên mã miễn dịch, đáp ứng intoferon (IFN) và xử lý kháng nguyên.

Theo một ví dụ khác, được chứng minh ở đây là một tập hợp nhỏ các bệnh nhân ung thư ruột kết có MSI (độ bất ổn vệ tinh) cao cũng bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như kháng thể TIM-3 được mô tả ở đây, kháng thể LAG-3,

hoặc kháng thể PD-L1, và một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, *ví dụ*, chất kháng bệnh ung thư được mô tả trong bảng 6 hoặc trong một công bố trong bảng 6, được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác nhận là mắc, bệnh ung thư ruột kết có MSI cao, theo cách đó nhằm điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, tế bào có MSI cao là tế bào có MSI ở nồng độ cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng, ví dụ, tế bào không ung thư của cùng loại mô với mô ung thư.

Theo một ví dụ khác, được chứng minh ở đây là một tập hợp nhỏ các bệnh nhân ung thư dạ dày có MSI cao, và/hoặc là EBV+ cao, cũng bộ ba dương tính với PD-L1/CD8/IFN-γ. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như kháng thể TIM-3 được mô tả ở đây, kháng thể LAG-3, hoặc kháng thể PD-L1, và một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, *ví dụ*, chất kháng bệnh ung thư được mô tả trong bảng 6 hoặc trong một công bố trong bảng 6 được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác nhận là mắc, bệnh ung thư dạ dày với MSI và/hoặc EBV+ cao, theo cách đó nhằm điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, tế bào có MSI cao là tế bào có MSI ở nồng độ cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng, *ví dụ*, tế bào không ung thư của cùng loại mô với mô ung thư.

Ngoài ra được bộc lộ ở đây là phương pháp thử nghiệm bệnh ung thư đối với PD-L1, và sau đó điều trị bệnh ung thư bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như kháng thể TIM-3 được mô tả ở đây, kháng thể LAG-3, hoặc kháng thể PD-L1. Như được mô tả trong Ví dụ 10 ở đây, mẫu bệnh ung thư có thể được thử nghiệm đối với mức độ protein hoặc mức độ ARN của PD-L1. Mẫu có nồng độ PD-L1 (protein hoặc mARN) cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng (*ví dụ*, tế bào không ung thư) có thể được xếp loại là dương tính với PD-L1. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1 (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như kháng thể TIM-3 được mô tả ở đây, kháng thể LAG-3, hoặc kháng thể PD-L1) được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác nhận là mắc, bệnh ung thư dương tính với PD-L1. Bệnh ung thư này có thể là, *ví dụ*, ung thư biểu mô tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) NSCLC, hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Dựa trên, *ví dụ*, Ví dụ 9 ở đây, đã được phát hiện rằng một số bệnh ung thư dạ dày cụ thể có bộ da dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ cũng dương tính với PIK3CA. Theo đó, theo một số phương án, bệnh ung thư có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể kháng PD-1 (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1) và chất ức chế PIK3CA. Chất điển hình cho chủng loại này được mô tả trong Stein RC (Tháng 9 2001). " Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". Endocrine-related Cancer 8 (3): 237–48 and Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159–85.

Dựa trên, *ví dụ*, Ví dụ 9 ở đây, CRC, *ví dụ*, bệnh nhân mắc (hoặc được xác nhận là mắc) CRC có MSI cao có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích một hoặc nhiều trong số TIM-3, *ví dụ*, kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, LAG-3, RNF43, và BRAF. Ví dụ, các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh hướng đích một hoặc nhiều trong số TIM-3, LAG-3, PD-1, RNF43, và BRAF. Theo các phương án, một hoặc nhiều chất điều trị bao gồm chất điều biến miễn dịch chẳng hạn như kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, phân tử kháng thể kháng LAG-3, và chất kháng bệnh ung thư được mô tả trong bảng 6 hoặc công bố được liệt kê trong bảng 6. Các chất ức chế LAG-3, *ví dụ*, các kháng thể, được mô tả ở đây. RNF43 có thể bị ức chế, *ví dụ*, bằng kháng thể, phân tử nhỏ (*ví dụ*, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28)), sARNi, hoặc phối tử Rspo hoặc dẫn xuất của chúng. Các chất ức chế BRAF (*ví dụ*, vemurafenib hoặc dabrafenib) được mô tả ở đây.

Dựa trên, *ví dụ*, Ví dụ 9 ở đây, bệnh nhân mắc (hoặc được xác nhận là mắc) bệnh ung thư phổi tế bào vảy có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 kết hợp với chất điều trị hướng đích TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể TIM-3, LAG-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể LAG-3, và tùy ý với một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, *ví dụ*, chất kháng bệnh ung thư được mô tả trong bảng 6 hoặc trong công bố trong bảng 6.

Theo một số phương án, đối tượng mắc (hoặc được xác nhận là mắc) bệnh ung thư phổi tế bào vảy có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích TIM-3, *ví dụ*, kháng thể TIM-3 được mô tả ở đây.

Dựa trên, *ví dụ*, Ví dụ 9 ở đây, bệnh nhân mắc (hoặc được xác nhận là mắc) bệnh ung thư tuyến giáp có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích BRAF, và tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, và phân tử kháng thể kháng PD-L1. Các chất ức chế BRAF (*ví dụ*, vemurafenib hoặc dabrafenib) được mô tả ở đây, *ví dụ*, trong bảng 6 và công bố được liệt kê trong bảng 6.

Theo các phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ác tính về máu hoặc bệnh ung thư bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư và các bệnh u ác tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *ví dụ*, bệnh bạch cầu cấp tính bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, *ví dụ,* bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào B ("BALL"), bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào T ("TALL"), bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL); một hoặc nhiều bệnh bạch cầu mạn tính bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, *ví dụ*, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (CML), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho mạn tính (CLL); các tình trạng bệnh về máu hoặc bệnh ung thư về máu bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *ví dụ*, bệnh bạch cầu tiền lympho B, tân sinh tế bào đuôi gai máu-bào tương nguyên bào, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, bệnh bạch cầu tế bào nhung mao, u lympho thể nang tế bào nhỏ hoặc u lympho thể nang tế bào lớn, các tình trang tăng sinh lympho ác tính, u lympho MALT, u lympho tế bào vỏ, u lympho vùng rìa, u đa tủy, hội chứng loạn sản tủy, u lympho không Hodgkin, u lympho nguyên bào tương bào, tân sinh tế bào đuôi gai máu-tương bào, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, và "tiền bệnh bạch cầu" là tập hợp đa dạng các tình trạng bệnh về máu được thống nhất ở điểm sản xuất không hiệu quả (hoặc sản xuất rối loạn) tế bào mẫu máu tủy, và tương tự.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng để điều trị bệnh ung thư biểu hiện TIM-3. Các loại bệnh ung thư biểu hiện TIM-3 bao gồm bệnh ung thư cổ tử cung (Cao et al., *PLoS One*. 2013;8(1):e53834), bệnh ung thư phổi (Zhuang et al., *Am J Clin Pathol*. 2012;137(6):978-985) (*ví dụ*, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ),

bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (Kikushige et al., *Cell Stem Cell.* 2010 Dec 3;7(6):708-17), u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u hắc tố (Fourcade et al., *JEM,* 2010; 207 (10): 2175), bệnh ung thư thận (*ví dụ,* ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), *ví dụ,* bệnh ung thư thận biểu mô tế bào làm sạch, ung thư biểu mô tế bào nhú thận, hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn di căn), ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư biểu mô vòm họng, bệnh ung thư trực tràng-ruột, bệnh ung thư vú (*ví dụ*, bệnh ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả trong số các thụ thể thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, *ví dụ*, bệnh ung thư vú dạng bộ ba âm tính thụ thể), bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, và bệnh ung thư buồng trứng. Bệnh ung thư biểu hiện TIM-3 có thể là bệnh ung thư di căn. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng để điều trị bệnh ung thư được đặc trưng bằng hoạt động của đại thực bào hoặc sự biểu hiện các dấu chuẩn tế bào đại thực bào cao. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng để điều trị bệnh ung thư được đặc trưng bằng biểu hiện một hoặc nhiều dấu chuẩn cao trong số các dấu chuẩn tế bào đại thực bào: LILRB4 (thụ thể ức chế đại thực bào), CD14, CD16, CD68, MSR1, SIGLEC1, TREM2, CD163, ITGAX, ITGAM, CD11b, hoặc CD11c. Ví dụ về các bệnh ung thư này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình, bệnh ung thư biểu mô thận tế bào làm sạch thận, bệnh ung thư biểu mô tuyến ở tuyến tụy, bệnh ung thư mô liên kết, ung thư biểu mô gan tế bào gan, bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi, ung thư biểu mô thận tế bào nhú thận, u hắc tố da tế bào da, bệnh u thần kinh hệ đệm mức độ nhẹ hơn, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở phổi, ung thư biểu mô u nang tuyến thanh dịch buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở đầu và cổ, bệnh ung thư biểu mô vú xâm lấn, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở cổ tử cung, bệnh ung thư biểu mô tuyến nội mạc cổ tử cung, bệnh ung thư biểu mô tử cung, bệnh ung thư trực tràng-ruột, ung thư biểu mô tử cung thể nội mạc, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô bàng quang tế bào mô niệu, bệnh ung thư biểu mô vỏ tuyến thượng-thượng thận, chromophobe thận, và bệnh ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi.

Theo một phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư thận, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, bệnh ung thư thận biểu mô tế bào làm sạch hoặc ung thư biểu mô tế bào nhú thận), hoặc ung thư giai đoạn di căn của chúng.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh u trung biểu mô.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là ung thư biểu mô vòm họng (NPC).

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu dạng tủy, ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML)).

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh u lympho (ví dụ, bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa).

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú, ví dụ, dạng bộ ba âm tính (TN) và/hoặc dạng cụ thể hơn điều biến miễn dịch.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình.

Vẫn theo phương án khác, bệnh ung thư này là bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ,* bệnh ung thư biểu mô buồng trứng).

Theo các phương án cụ thể, bệnh ung thư này là khối u rắn và phân tử kháng thể này được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng LAG-3 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1.

Kết hợp các kháng thể kháng TIM-3 với vacxin phòng ung thư

Các phân tử kháng thể với TIM-3 có thể được kết hợp với chất sinh miễn dịch, chẳng hạn như tế bào ung thư, kháng nguyên từ khối u tinh sạch (bao gồm các phân tử protein, peptit, và hyđrat cacbon tái tổ hợp), tế bào, và tế bào được chuyển nhiễm gen mã hóa xytokin kích thích miễn dịch (He et al (2004) J. Immunol. 173:4919-28). Ví dụ không giới hạn về các vacxin khối u có thể được sử dụng bao gồm peptit của kháng nguyên u hắc tố, chẳng hạn như peptit của gp100, kháng nguyên MAGE, Trp-2, MART1 và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF, các vacxin có nguồn gốc ADN, các vacxin có nguồn gốc ARN, và các vacxin có nguồn gốc truyền tải virut. Vacxin phòng ung thư có thể là vacxin phòng bệnh hoặc chữa bệnh.

Theo một số phương án, liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 được kết hợp với quy trình sử dụng vacxin. Nhiều chiến thuật thử nghiệm để sử dụng vacxin chống khối u đã được phát minh (xem Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; ngoài ra còn xem Restifo, N. và Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). Trong một trong những chiến thuật này, vacxin được chuẩn bị bằng cách sử dụng các tế bào khối u tự thân hoặc cùng loại. Các vacxin tế bào này đã được chứng minh là hiệu quả nhất khi các tế bào khối u được truyền tải để biểu hiện GM-CSF. GM-CSF đã được chứng minh là một chất hoạt hóa tiềm năng của việc trình diện kháng nguyên đối với việc sử dụng vacxin khối u (Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 3539-43).

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với tập hợp protein và/hoặc peptit tái tổ hợp biểu hiện trong khối u để tạo ra đáp ứng miễn dịch với các protein này. Các protein này thường được hệ miễn dịch xem là các kháng nguyên của chính nó và do đó kháng cự lại chúng. Kháng nguyên khối u còn có thể bao gồm protein telomeraza, được yêu cầu để tổng hợp các đầu mút nhiễm sắc thể và được biểu hiện ở hơn 85% số bệnh ung thư ở người và chỉ trong số lượng giới hạn các mô soma (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Các mô soma này có thể được bảo vệ khỏi bị tấn công miễn dịch bằng nhiều phương tiện khác nhau). Kháng nguyên khối u còn có thể là "neo-kháng nguyên" biểu hiện trong các tế bào ung thư do các đột biến soma làm thay đổi trình tự protein hoặc tạo ra những dung hợp protein giữa hai trình tự không liên quan gần gũi (*ví dụ*, bcr-abl trong nhiễm sắc thể người Philadelphia), hoặc idiotyp từ các khối u tế bào B.

Các vacxin khối u khác có thể bao gồm các protein từ các virut liên quan đến các loại bệnh ung thư ở người như Virut Papilloma ở người (HPV), virut viêm gan (HBV và HCV) và virut gây ung thư mô liên kết Herpes Kaposi (KHSV), và virut Epstein-Barr (EBV). Một dạng khác của kháng nguyên đặc hiệu khối u có thể được sử dụng liên hợp với kháng thể kháng TIM-3 được tinh sạch protein sốc nhiệt (HSP) được phân lập từ chính mô của khối u. Các protein sốc nhiệt này chứa các mảnh protein từ các tế bào khối u và các

HSP này có hiệu quả cao để chuyển đến tế bào trình diện kháng nguyên để tạo ra tính miễn dịch khối u (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Các tế bào đuôi gai (DC) là các tế bào trình diện kháng nguyên tiềm năng có thể được sử dụng để làm mồi cho các đáp ứng đặc hiệu kháng nguyên. DC có thể được tạo ra *ex vivo* và tải theo nhiều protein và peptit kháng nguyên khác nhau cũng như các dịch chiết tế bào ung thư (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC cũng có thể được tải nạp bằng các phương tiện di truyền để biểu hiện kháng nguyên khối u. Các DC còn được dung hợp trực tiếp với các tế bào khối u cho mục đích tạo miễn dịch (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Làm một phương pháp sử dụng vacxin, miễn dịch hóa DC có thể được kết hợp hữu quả với liệu pháp điều trị kháng TIM-3 để hoạt hóa nhiều hơn nữa các đáp ứng kháng khối u tiềm năng.

Ngoài ra hoặc kết hợp với, sự kết hợp này ngoài ra còn bao gồm chất ức chế hoặc chất hoạt hóa chất điều biến điểm kiểm tra miễn dịch, *ví dụ*, chất ức chế LAG-3 (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3), chất ức chế PD-L1 (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng PD-L1), chất ức chế PD-1 (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng PD-1), hoặc chất ức chế CTLA-4 (*ví dụ*, kháng thể kháng CTLA-4), hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Việc ngăn chặn TIM-3 còn có thể được kết hợp với việc điều trị ung thư tiêu chuẩn. Việc ngăn chặn TIM-3 có thể được kết hợp hiệu quả với các phác đồ điều trị hóa trị. Trong các trường hợp này, có thể có khả năng giảm liều lượng chất hóa trị được sử dụng (Mokyr, M. *et al.* (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Theo các phương án cụ thể, các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa trị, liệu pháp điều trị chống ung thư khác (*ví dụ*, liệu pháp điều trị chống ung thư được định hướng, hoặc các thuốc tiêu diệt khối u), chất gây độc tế bào, các liệu pháp điều trị nhờ vào miễn dịch (*ví dụ*, xytokin), quy trình phẫu thuật và/hoặc các quy trình chiếu xạ. Chất gây độc tế bào điển hình có thể được sử dụng kết hợp với bao gồm các chất chống vi ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống chuyển hóa, chất ức chế phân bào, các chất alkyl hóa, các anthraxyclin, các vinca alkaloit, các chất xen lớp, các chất có khả

năng cản trở con đường khuếch đại tín hiệu, các chất thúc đẩy quá trình chết theo chương trình, các chất ức chế proteosom, và chiếu xạ (*ví dụ*, xạ trị khu trú hoặc toàn bộ cơ thể).

Ngoài ra, hoặc kết hợp với các tổ hợp nêu trên, các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trong số: chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, phân tử chất đồng kích thích hoặc chất hoạt hóa hoặc chất ức chế một phân tử chất ức chế); vacxin, *ví dụ*, vacxin điều trị bệnh ung thư; hoặc các dạng khác của liệu pháp miễn dịch tế bào.

Các phương án kết hợp và sử dụng điển hình mà không giới hạn của các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm các phương án sau.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều biến phân tử đồng kích thích hoặc phân tử chất ức chế, *ví dụ*, chất đồng ức chế phối tử hoặc thụ thể.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất điều biến, *ví dụ*, chất chủ vận, phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích này được chọn từ chất chủ vận (*ví dụ*, kháng thể chủ vận hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc thể dung hợp hòa tan) của phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 hoặc CD83.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với phân tử đồng kích thích, *ví dụ*, chất chủ vận liên quan đến tín hiệu dương tính chứa miền đồng kích thích CD28, CD27, ICOS và GITR.

Các chất chủ vận GITR điển hình bao gồm, *ví dụ*, các protein dung hợp GITR và các kháng thể kháng GITR (*ví dụ*, các kháng thể kháng GITR hóa trị hai), chẳng hạn như, protein dung hợp GITR được mô tả trong Patent Mỹ số: 6,111,090, Patent châu Âu số: 090505B1, Patent châu Mỹ số: 8,586,023, các công bố PCT số: WO 2010/003118 và 2011/090754, hoặc kháng thể kháng GITR được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số: 7,025,962, Patent châu Âu số : 1947183B1, Patent Mỹ số: 7,812,135, Patent Mỹ số: 8,388,967, Patent Mỹ số: 8,591,886, Patent châu Âu số : EP 1866339, công bố PCT số: WO 2011/028683, công bố PCT số:WO 2013/039954, công bố PCT số: WO2005/007190,

công bố PCT số: WO 2007/133822, công bố PCT số: WO2005/055808, công bố PCT số: WO 99/40196, công bố PCT số: WO 2001/03720, công bố PCT số: WO99/20758, công bố PCT số: WO2006/083289, công bố PCT số: WO 2005/115451, Patent Mỹ số: 7,618,632, và công bố PCT số: WO 2011/051726. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế phân tử điểm kiểm tra miễn dịch (hoặc phân tử ức chế miễn dịch). Thuật ngữ "các điểm kiểm tra miễn dịch" như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm phân tử trên bề mặt tế bào của các tế bào miễn dịch, *ví dụ*, các tế bào T CD4 và tế bào T CD8 T có thể đóng vai trò là "những chiếc phanh" để điều biến giảm hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch, *ví dụ*, đáp ứng miễn dịch kháng khối u. Các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gây chết theo chương trình 1 (Programmed Death 1 -PD-1), PD-L1, kháng nguyên tế bào lympho gây độc tế bào T 4 (CTLA-4), B7-H1, B7-H3, B7-H4, OX-40, 4-1BB (CD137), CD40, miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T -3 (TIM-3), và gen hoạt hóa tế bào lympho 3 (LAG-3), trong số các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch khác. Các chất điều trị miễn dịch có thể hoạt động như các chất ức chế của các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch kết hợp hữu ích với các phân tử kháng PD-1 được mô tả ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (*ví dụ*, CEACAM-1, CEACM-3, và/hoặc CEACAM-5), và/hoặc TGFR beta. Việc ức chế phân tử ức chế miễn dịch có thể được thực hiện bằng việc ức chế ở mức độ ADN, ARN hoặc protein. Theo các phương án, axit nucleic có tác dụng ức chế (*ví dụ*, dsARN, sARNi hoặc shARN), có thể được sử dụng để ức chế biểu hiện của phân tử chất ức chế. Theo các phương án khác, chất ức chế của tín hiệu có tính ức chế là, polypeptit, *ví dụ*, phối tử hòa tan, hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn với phân tử chất ức chế.

Theo một phương án, chất ức chế này là phối tử hòa tan (*ví dụ*, CTLA-4-Ig hoặc TIM-3-Ig), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể gắn với CTLA-4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CTLA-4, *ví dụ*, ipilimumab, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư (*ví dụ*, bệnh ung thư được chọn từ: u hắc tố, *ví dụ*, u hắc tố di căn; bệnh ung thư phổi, *ví dụ*, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ; hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt). Các kháng thể kháng CTLA-4 điển hình bao gồm

Tremelimumab (IgG2 kháng thể đơn dòng sẵn có tại Pfizer, trước đó được biết đến là ticilimumab, CP-675,206); và Ipilimumab (kháng thể CTLA-4, còn được biết là MDX-010, CAS số 477202-00-9). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng sau khi điều trị, *ví dụ*, sau khi điều trị u hắc tố, bằng kháng thể kháng CTLA-4 (*ví dụ*, ipilimumab) cùng hoặc không cùng với chất ức chế BRAF (*ví dụ*, vemurafenib hoặc dabrafenib). Các liều lượng điển hình có thể được sử dụng bao gồm liều lượng của phân tử kháng thể kháng TIM-3 là khoảng 1 đến 30mg/kg, 1 đến 20mg/kg, hoặc 1 đến 10mg/kg, *ví dụ*, 3mg/kg, và liều lượng của kháng thể kháng CTLA-4, *ví dụ*, ipilimumab, là khoảng 3mg/kg.

Theo các phương án cụ thể, các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch, *ví dụ,* PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1/-5, có thể điều hòa chức năng tế bào T để thúc đẩy sự trốn thoát miễn dịch khối u. Do đó, các kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế các phân tử ức chế miễn dịch này để tăng cường đáp ứng kháng khối u. Chế phẩm kết hợp của kháng thể được đề cập ở đây có thể được sử dụng tách rời, *ví dụ*, như các kháng thể riêng biệt, hoặc được nối, *ví dụ*, như phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu hoặc \phân tử kháng thể có ba vị trí đặc hiệu.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng PD-1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng PD-1, hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu bao gồm phân tử kháng thể kháng TIM-3 và kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng TIM-3, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, được sử dụng. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của kháng thể được đề cập ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, *ví dụ*, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (*ví dụ*, khối u rắn). Hiệu quả của các tổ hợp nêu trên có thể được kiểm tra trong các mô hình động vật đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, các mô hình động vật để kiểm tra tác động kháng PD-1 và kháng LAG-3 đã được mô tả, *ví dụ,* trong Woo *et al.* (2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27).

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử TIM-3 và chất ức chế phân tử PD-1 (ví dụ, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 và phân tử kháng thể kháng PD-1) được sử dụng kết hợp, *ví dụ*, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, đối tượng này là bệnh nhân tiến triển bệnh (*ví dụ*, từng trải qua tăng trưởng khối u) trong suốt liệu pháp điều trị bằng chất ức chế PD-1 (*ví dụ*, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PD-L1 (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng PD-L1). Theo một số phương án, liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 và/hoặc phân tử kháng thể PD-L1 được tiếp tục, và phân tử ức chế miễn dịch TIM-3 (ví dụ, kháng thể) được thêm vào liệu pháp điều trị này.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM (ví dụ, chất ức chế CEACAM-1, chất ức chế CEACAM-3, và/hoặc chất ức chế CEACAM-5). Theo một phương án, chất ức chế CEACAM phân tử kháng thể kháng CEACAM. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-1. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-3. Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-5, ví dụ, phân tử kháng thể kháng CEACAM-5. Các kháng thể kháng CEACAM-1 điển hình được mô tả trong WO 2010/125571, WO 2013/082366 và WO 2014/022332, ví dụ, kháng thể đơn dòng 34B1, 26H7, và 5F4; hoặc dạng tái tổ hợp của nó, như được mô tả trong, *ví dụ*, US 2004/0047858, US 7,132,255 và WO 99/052552. Theo các phương án khác, kháng thể kháng CEACAM gắn với CEACAM-5 như được mô tả trong, *ví dụ*, Zheng et al. *PLoS One*. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/jouARNl.pone.0021146), hoặc phản ứng chéo với CEACAM-1 và CEACAM-5 như được mô tả trong, ví dụ, WO 2013/054331 và US 2014/0271618.

Không có mong muốn bị bó buộc bởi lý thuyết, các phân tử dính tế bào kháng nguyên ung thư phôi (CEACAM), chẳng hạn như CEACAM-1 và CEACAM-5, được cho là trung gian, ít nhất phần nào, vào việc ức chế đáp ứng miễn dịch kháng khối u (Xem, ví dụ, Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther.

2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529). Ví dụ, CEACAM-1 đã được mô tả như một phối tử ưa dị thụ thể đối với TIM-3 và có vai trò trong việc chịu đựng và kiệt quệ tế bào T do TIM-3 (Xem ví dụ, WO 2014/022332; Huang, *et al.* (2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848). Theo các phương án, việc ngăn chặn đồng thời CEACAM-1 và TIM-3 đã được chứng minh là tăng cường đáp ứng miễn dịch kháng khối u trong các mô hình dị ghép ung thư ruột trực tràng (Xem, ví dụ, WO 2014/022332; Huang, *et al.* (2014), *supra*). Theo các phương án khác, việc ngăn chặn đồng thời CEACAM-1 và PD-1 giảm việc chịu đựng tế bào T như đã được mô tả, *ví dụ*, trong WO 2014/059251. Do đó, các chất ức chế CEACAM có thể được sử dụng với các chất điều biến miễn dịch khác được mô tả ở đây (*ví dụ*, các chất ức chế kháng PD-1 và/hoặc chất ức chế kháng TIM-3) để tăng cường đáp ứng miễn dịch chống ung thư, *ví dụ*, u hắc tố, bệnh ung thư phổi (*ví dụ*, NSCLC), bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư ruột kết-buồng trứng, và các bệnh ung thư khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, các phân tử chất ức chế miễn dịch TIM-3 và PD-1 (ví dụ, các phân tử kháng thể) được dùng kết hợp với nhau, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bệnh nhân có diễn tiến bệnh (ví dụ, từng trải qua tăng trưởng khối u) trong suốt liệu pháp điều trị bằng chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PDL1 (ví dụ, phân tử kháng thể). Theo một số phương án, liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 và/hoặc phân tử kháng thể PDL1 được tiếp tục, và phân tử ức chế miễn dịch TIM-3 (ví dụ, kháng thể) được thêm vào liệu pháp điều trị này.

Theo một số phương án, các phân tử ức chế miễn dịch TIM-3 và phân tử ức chế miễn dịch LAG-3 (*ví dụ*, các phân tử kháng thể) được dùng kết hợp với nhau, *ví dụ*, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh nhân này là bệnh nhân có diễn tiến bệnh (*ví dụ*, từng trải qua tăng trưởng khối u) trong suốt liệu pháp điều trị bằng chất ức chế TIM-3 (*ví dụ*, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PD-1 (*ví dụ*, phân tử kháng thể). Theo một số phương án, liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 và/hoặc phân tử kháng thể PDL1 được tiếp tục, và phân tử ức chế miễn dịch LAG-3 (*ví dụ*, kháng thể) được thêm vào liệu pháp điều trị này.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng kết hợp với xytokin, ví dụ, intơlơkin-21, intơlơkin-2, hoặc intơlơkin 15. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và xytokin được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc u hắc tố).

Chất điều biến miễn dịch điển hình có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, afutuzumab (sẵn có tại Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomit (CC-5013, Revlimid®); thalidomit (Thalomid®), actimit (CC4047); và các xytokin, ví dụ, IL-21 hoặc IRX-2 (hỗn hợp của các xytokin của người bao gồm intơlơkin 1, intơlơkin 2, và intơforon γ, CAS 951209-71-5, sẵn có tại IRX Therapeutics).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với chất ức chế indoleamin-pyrol 2,3-dioxygenaza (IDO) (*ví dụ*, INCB24360) trong đối tượng mắc bệnh ung thư ở giai đoạn muộn hoặc giai đoạn di căn (*ví dụ*, bệnh nhân mắc bệnh ung thư NSCL tái phát hoặc giai đoạn di căn).

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng cho đối tượng kết hợp với (*ví dụ,* trước, đồng thời hoặc sau) một hoặc nhiều liệu pháp điều trị gồm: cấy ghép tủy xương, liệu pháp bóc tách tế bào T sử dụng các chất hóa trị chẳng hạn như, fludarabin, xạ trị ngoài nguồn (XRT), xyclophosphamit, và/hoặc các kháng thể chẳng hạn như OKT3 hoặc CAMPATH. Theo một phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng sau liệu pháp bóc tách tế bào B chẳng hạn như các chất phản ứng với CD20, *ví dụ*, Rituxan. Ví dụ, theo một phương án, các đối tượng có thể trải qua việc điều trị tiêu chuẩn với liều lượng hóa trị cao tiếp theo là việc cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Theo các phương án cụ thể, sau quá trình cấy ghép, các đối tượng nhận các phân tử kháng thể kháng TIM-3. Theo một phương án bổ sung, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng trước hoặc sau khi phẫu thuật.

Một ví dụ khác về sự kết hợp là kháng thể kháng TIM-3 kết hợp với decarbazin để điều trị u hắc tố. Không bị rằng buộc bởi lý thuyết, việc sử dụng kết hợp giữa hóa trị và ngăn chặn TIM-3 được cho là được tạo điều kiện thuận lợi nhờ quá trình chết tế bào, là hậu quả của hoạt động gây độc tế bào của hầu hết các hợp chất hóa điều trị, có thể dẫn đến

nồng độ kháng nguyên ung thư tăng trong con đường trình diện kháng nguyên. Các liệu pháp kết hợp khác có thể dẫn đến tác dụng hiệp đồng với việc ngăn chặn TIM-3 thông qua quá trình làm chết tế bào là chiếu xạ, phẫu thuật, và ức chế hormon. Mỗi quy trình trong số các quy trình này tạo ra một nguồn kháng nguyên khối u trong vật chủ. Các chất ức chế hình thành tân mạch cũng có thể được kết hợp với việc ngăn chặn TIM-3. Việc ức chế hình thành tân mạch dẫn đến sự chết tế bào khối u có thể cung cấp kháng nguyên khối u cho các con đường trình diện kháng nguyên ở vật chủ.

Các kháng thể chặn TIM-3 cũng có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu. Các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có thể được sử dụng để hướng tới hai kháng nguyên tách biệt. Ví dụ, các kháng thể kháng thụ thể Fc/kháng kháng nguyên khối u (*ví dụ*, Her-2/neu) có hai vị trí đặc hiệu được sử dụng để hướng đại thực bào đến các vị trí của khối u. Việc chỉ hướng này có thể hoạt hóa các đáp ứng đặc hiệu khối u hiệu quả hơn. Sức mạnh tế bào T của những đáp ứng này sẽ được gia tăng bằng cách sử dụng việc ngăn chặn TIM-3. Ngoài ra, kháng nguyên có thể được vận chuyển trực tiếp đến các DC bằng việc sử dụng các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với kháng nguyên khối u và dấu chuẩn bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào đuôi gai.

Các khối u trốn tránh sự giám sát hệ miễn dịch của vật chủ bằng nhiều cơ chế khác nhau. Nhiều cơ chế trong số các cơ chế này có thể được vượt qua bằng cách bất hoạt các protein được biểu hiện bởi các khối u và ức chế miễn dịch. Các protein này bao gồm trong số các protein khác TGF-beta (Kehrl, J. *et al.* (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), và phối tử Fas (Hahne, M. *et al.* (1996) *Science* 274: 1363-1365). Các kháng thể hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng với mỗi trong số các thành phần này có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 để tác động ngược các tác động của chất ức chế miễn dịch và các đáp ứng miễn dịch được ưu tiên ở vật chủ.

Các kháng thể khác có thể được sử dụng để hoạt hóa đáp ứng miễn dịch ở vật chủ có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3. Các kháng thể này bao gồm các phân tử trên bề mặt các tế bào đuôi gai hoạt hóa chức năng DC và trình diện kháng nguyên. Các kháng thể kháng CD40 có khả năng thay thế có hiệu quả hoạt động trợ giúp tế bào T (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478) và có thể được sử dụng kết hợp

với các kháng thể PD-1 (Ito, N. *et al.* (2000) I*mmunobiology* 201 (5) 527-40). Các kháng thể với các phân tử kích thích đồng thời tế bào T chẳng hạn như CTLA-4 (*ví dụ,* Patent Mỹ số 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. *et al.* (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. *et al.* (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), và ICOS (Hutloff, A. *et al.* (1999) *Nature* 397: 262-266) cũng có thể được đề xuất đối với nồng độ hoạt hóa tế bào T tăng.

Tiêu chuẩn điển hình bổ sung của các việc điều trị chăm sóc được mô tả trong phần có tên là "Liệu pháp điều trị kết hợp" dưới đây.

Trong tất cả các phương pháp được mô tả ở đây, việc ngăn chặn TIM-3 có thể được kết hợp với các dạng khác của liệu pháp miễn dịch chẳng hạn như điều trị xytokin (*ví dụ,* các in-tơ-fe-ron, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), hoặc liệu pháp dùng kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, cung cấp sự trình diện kháng nguyên khối u được tăng cường (Xem, ví dụ, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2:1121-1123).

Các phương pháp sử dụng các phân tử kháng thể đã được biết trong lĩnh vực này và được mô tả dưới đây. Liều dùng thích hợp của phân tử được sử dụng sẽ phụ thuộc vào tuổi và cân nặng của đối tượng này và dược chất cụ thể được sử dụng. Các liều dùng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được người có hiểu biết trong lĩnh vực này xác định. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng bằng cách tiêm (*ví dụ*, dưới da hoặc trong tĩnh mạch) ở liều là khoảng 1 đến 30mg/kg, *ví dụ*, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều là khoảng 1mg/kg, khoảng 3mg/kg, khoảng 10mg/kg, khoảng 15mg/kg, khoảng 20mg/kg, khoảng 25mg/kg hoặc khoảng 30mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều là khoảng 1-3mg/kg, khoảng 3-10mg/kg, khoảng 3-15mg/kg, khoảng 10-15mg/kg, khoảng 10-20mg/kg, khoảng 10-25mg/kg, hoặc khoảng 20-30mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều là khoảng 0,5-2, 2-4, 2-5, hoặc 5-15mg/kg. Lịch trình liều có thể thay đổi từ, ví dụ, 1 lần/tuần thành 1 lần/2, 3, hoặc 4 tuần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg sử dụng cách tuần.

Các phân tử kháng thể này có thể được sử dụng một mình hoặc được liên hợp với chất thứ hai, *ví dụ*, dược chất gây độc tế bào, đồng vị phóng xạ, hoặc protein, *ví dụ*, protein độc tố hoặc protein virut. Phương pháp này bao gồm: dùng phân tử kháng thể, một mình hoặc liên hợp với dược chất gây độc tế bào, cho đối tượng yêu cầu việc điều trị này. Các phân tử kháng thể này có thể được sử dụng để vận chuyển nhiều chất điều trị khác nhau, *ví dụ*, gốc gây độc tế bào, *ví dụ*, dược chất có hoạt tính điều trị, đồng vị phóng xạ, các phân tử có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc các protein sinh học (*ví dụ*, các chất độc là protein) hoặc các hạt (*ví dụ*, hạt virut tái tổ hợp, *ví dụ*; qua protein có vỏ của virut), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 cũng có thể được kết hợp với những cách điều trị ung thư tiêu chuẩn. Ví dụ, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể kết hợp cách có hiệu quả với các phá đồ hóa trị. Trong các trường hợp này, có thể giảm liều lượng chất hóa trị được sử dụng (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). Ví dụ về sự kết hợp này là phân tử kháng thể kháng TIM-3 kết hợp với decarbazin để điều trị u hắc tố. Ví dụ khác về sự kết hợp này là phân tử kháng thể kháng TIM-3 kết hợp với intolokin-2 (IL-2) để điều trị u hắc tố. Theo một số phương án phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với IL-21. Trong khi không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, một cơ sở khoa học phía sau việc sử dụng kết hợp điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 và hóa trị là quá trình chết tế bào, đây là hậu quả của hoạt động gây độc tế bào của hầu hết các hợp chất hóa trị, sẽ dẫn đến nồng độ kháng nguyên khối u trong con đường trình diện kháng nguyên gia tăng. Các liệu pháp điều trị kết hợp khác có thể dẫn đến tác dụng hiệp đồng với việc điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 qua việc gây chết tế bào là chiếu xạ, phẫu thuật, và ức chế hormon. Mỗi liệu pháp trong số các quy trình này tạo nguồn kháng nguyên khối u trong vật chủ. Các chất ức chế hình thành tân mạch cũng có thể được kết hợp với liệu pháp điều trị dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3. Việc ức chế hình thành tân mạch dẫn đến sự chết tế bào khối u có thể cung cấp kháng nguyên khối u cho các con đường trình diện kháng nguyên ở vật chủ. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 cũng có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu. Các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có thể được sử dụng để hướng tới hai kháng nguyên tách biệt. Ví dụ, các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu kháng thụ thể Fc/kháng kháng nguyên khối u (*ví dụ*,

Her-2/neu) được sử dụng để hướng đại thực bào đến các vị trí của khối u. Việc hướng đích này có thể hoạt hóa hiệu quả hơn các đáp ứng đặc hiệu khối u. Sức mạnh tế bào T của các đáp ứng này sẽ được tăng lên bằng việc sử dụng các phân tử kháng thể kháng TIM-3. Ngoài ra, kháng nguyên có thể được vận chuyển trực tiếp đến các DC bằng việc sử dụng các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu gắn với kháng nguyên khối u và dấu chuẩn bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào đuôi gai.

Các khối u trốn tránh sự giám sát hệ miễn dịch của vật chủ bằng nhiều cơ chế khác nhau. Nhiều cơ chế trong số các cơ chế này có thể được vượt qua bằng cách bất hoạt các protein được biểu hiện bởi các khối u và ức chế miễn dịch. Các protein này bao gồm trong số các protein khác TGF-beta (Kehrl, J. *et al.* (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), và phối tử Fas (Hahne, M. *et al.* (1996) *Science* 274: 1363-1365). Các kháng thể hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng với mỗi trong số các thành phần này có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 để tác động ngược các tác động của chất ức chế miễn dịch và các đáp ứng miễn dịch được ưu tiên ở vật chủ.

Các kháng thể khác có thể được sử dụng để hoạt hóa đáp ứng miễn dịch ở vật chủ có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3. Các kháng thể này bao gồm các phân tử trên bề mặt các tế bào đuôi gai hoạt hóa chức năng DC và trình diện kháng nguyên. Các kháng thể kháng CD40 có khả năng thay thế có hiệu quả hoạt động trợ giúp tế bào T (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478) và có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể PD-1 (Ito, N. *et al.* (2000) I*mmunobiology* 201 (5) 527-40). Các kháng thể với các phân tử kích thích đồng thời tế bào T chẳng hạn như CTLA-4 (*ví dụ,* Patent Mỹ số 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. *et al.* (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. *et al.* (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), và ICOS (Hutloff, A. *et al.* (1999) *Nature* 397: 262-266) cũng có thể được đề xuất đối với nồng độ hoạt hóa tế bào T tăng.

Liệu pháp điều trị kết hợp bổ sung

Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị khác. Ví dụ, các liệu pháp điều trị kết hợp này có thể bao gồm chế phẩm theo sáng chế được bào chế đồng thời với, và/hoặc được sử dụng đồng thời với, một hoặc nhiều chất điều

trị bổ sung, *ví dụ*, một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, chất gây độc tế bào hoặc chất kìm hãm tế bào, việc điều trị hormon, vacxin, và/hoặc các liệu pháp miễn dịch khác. Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể được dùng kết hợp với các phương thức điều trị khác, bao gồm phẫu thuật, chiếu xạ, phẫu thuật lạnh, và/hoặc điều trị bằng nhiệt. Các liệu pháp điều trị kết hợp này có thể sử dụng thuận lợi các liều dùng thấp hơn các chất điều trị được sử dụng, do đó tránh tính gây độc tế bào và các biến chứngcó thể xảy ra đi kèm với nhiều liệu pháp điều trị đơn lẻ khác nhau.

Bằng cách "kết hợp với", không được dự định để bao hàm liệu pháp điều trị hoặc các chất điều trị phải được dùng cùng lúc và/hoặc được bào chế để vận chuyển cùng nhau, mặc dù các phương pháp vận chuyển nằm thuộc phạm vị được mô tả ở đây. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng đồng thời với, trước khi, hoặc sau khi có, một hoặc nhiều liệu pháp điều trị hoặc các chất điều trị bổ sung khác. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 và chất điều trị khác hoặc liệu pháp điều trị khác có thể được sử dụng theo thứ tự bất kỳ. Nói chung, mỗi chất sẽ được dùng ở liều và/hoặc theo lịch trình thời gian đã được xác định cho chất đó. Ngoài ra cần được hiểu rõ rằng chất điều trị bổ sung này được sử dụng trong sự kết hợp này có thể được dùng cùng nhau trong một chế phẩm duy nhất hoặc được sử dụng riêng rẽ trong các chế phẩm khác nhau. Nói chung, được mong đợi rằng chất điều trị bổ sung này được sử dụng kết hợp sẽ được sử dụng ở nồng độ không bị cao hơn nồng độ chúng được sử dụng riêng rẽ. Theo một số phương án, các nồng độ được sử dụng kết hợp sẽ thấp hơn nồng độ được sử dụng riêng rẽ.

Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế TIM-3 khác hoặc các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch khác, *ví dụ*, PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (*ví dụ*, CEACAM-1, CEACAM-3, hoặc CEACAM-5), hoặc LAG-3.

Theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế khác của PD-1, PD-L1 và/hoặc PD-L2 đã biết trong lĩnh vực này. Chất đối vận có thể là kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, chất dính miễn dịch, protein dung hợp, hoặc oligopeptit. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ MDX-1106, Merck 3475 hoặc CT- 011. Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là chất dính miễn dịch (*ví dụ*, chất dính miễn dịch chứa phần

gắn kết PD-1 hoặc phần ngoại bào của PD-Ll hoặc PD-L2 dung hợp với vùng cố định (*ví dụ*, trình tự vùng Fc của globulin miễn dịch). Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là AMP-224. Theo một số phương án, chất ức chế PD-L1 là kháng thể kháng PD-Ll. Theo một số phương án, chất đối vận chống lại gắn kết PD-Ll được chọn từ YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, hoặc MDX-1105. MDX-1105, còn được biết là BMS-936559, là kháng thể kháng PD-Ll được mô tả trong WO2007/005874. Kháng thể YW243.55.S70 (trình tự vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng được thể hiện lần lượt trong các SEQ ID NO. 20 và 21) kháng PD-Ll được mô tả trong WO 2010/077634.

MDX-1106, còn được biết là MDX-1106-04, ONO-4538 hoặc BMS-936558, là kháng thể kháng PD-1 được mô tả trong WO2006/121168. Merck 3745, còn được biết là MK-3475 hoặc SCH-900475, là kháng thể kháng PD-1 được mô tả trong WO2009/114335. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) là kháng thể đơn dòng IgG1k được làm giống như của người gắn với PD-1. Pidilizumab và các kháng thể đơn dòng kháng PD-1 được làm giống như của người khác được bộc lộ trong WO2009/101611. Theo các phương án khác, kháng thể kháng PD-1 là pembrolizumab. Pembrolizumab (Nhãn hiệu Keytruda trước đây là lambrolizumab-còn được biết là MK-3475) được mô tả, *ví dụ*, trong Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; *ví dụ*, được mô tả trong WO2010/027827 và WO2011/066342), là thụ thể hòa tan dung hợp Fc PD-L2 ngăn chặn tương tác giữa PD-1 và B7-H1. Các kháng thể kháng PD-1 khác bao gồm AMP 514 (Amplimmune), trong số các kháng thể khác, *ví dụ*, các kháng thể kháng PD-1 được mô tả trong US 8,609,089, US 2010028330, và/hoặc US 20120114649.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là MDX-1106. Các tên cải biến của MDX- 1106 bao gồm MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 hoặc Nivolumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là Nivolumab (Số đăng ký CAS: 946414-94-4). Nivolumab (còn được đề cập đến là BMS-936558 hoặc MDX1106; Bristol-Myers Squibb) kháng thể đơn dòng IgG4 của người đầy đủ ngăn chặn đặc hiệu PD-1. Nivolumab (dòng 5C4) và kháng thể đơn dòng khác của người gắn đặc hiệu với PD-1 được bộc lộ trong US 8,008,449 và WO2006/121168. Pembrolizumab (Nhãn hiệu Keytruda trước đây là

lambrolizumab-còn được biết là MK-3475; Merck) là kháng thể đơn dòng IgG4 được làm giống như của người gắn với PD-1. Lambrolizumab và các kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người khác được bộc lộ trong US 8,354,509 và WO2009/114335. MDPL3280A (Genentech / Roche) là kháng thể đơn dòng IgG1 của người được tối ưu hóa Fc gắn với PD-L1. MDPL3280A và kháng thể đơn dòng của người với PD-L1 khác được bộc lộ trong Patent Mỹ số: 7,943,743 và công cố đơn sáng chế Mỹ số: 20120039906. Các chất kháng gắn kết PD-L1 khác bao gồm YW243.55.S70 (vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ được thể hiện trong các SEQ ID NO 20 và 21 trong WO2010/077634) và MDX-1105 (còn được đề cập đến là BMS-936559, và, *ví dụ*, các chất kháng gắn kết PD-L1 được mô tả trong WO2007/005874).

Liệu pháp điều trị bệnh ung thư

Những phương án kết hợp điển hình giữa các phân tử kháng thể kháng TIM-3 (một mình hoặc kết hợp với các chất kích thích khác) và tiêu chuẩn về chăm sóc ung thư, bao gồm ít nhất phương án sau.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng kết hợp với tiêu chuẩn về chất hóa trị chăm sóc ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomyxin sulfat (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), tiêm busulfan (Busulfex®), capecitabin (Xeloda®), N4-pentoxycarbonyl-5-deoxy-5-floxytidin, carboplatin (Paraplatin®), carmustin (BiCNU®), clorambuxil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribin (Leustatin®), xyclophosphamit (Cytoxan® hoặc Neosar®), xytarabin, xytosin arabinoside (Cytosar-U®), tiêm xytarabin liposom (DepoCyt®), dacarbazin (DTIC-Dome®), dactinomyxin (Actinomyxin D, Cosmegan), daunorubixin hyđroclorua (Cerubidine®), tiêm daunorubixin xitrat liposom (DaunoXome®), dexametason, docetaxel (Taxotere®), doxorubixin hyđroclorua (Adriamyxin®, Rubex®), etoposit (Vepesid®), fludarabin Phosphat (Fludara®), 5-flouraxil (Adrucil®, Efudex®), flutamit (Eulexin®), tezaxitibin, Gemxitabin (diflodeoxyxitidin), hyđroxyurea (Hydrea®),

Idarubixin (Idamyxin®), ifosfamit (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginaza (ELSPAR®), leucovorin canxi, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurin (Purinethol®), methotrexat (Folex®), mitoxantron (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 với thiết bị cấy carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrat (Nolvadex®), teniposide (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamin (Tirazone®), topotecan hyđroclorua dùng cho tiêm (Hycamptin®), vinblastin (Velban®), vincristin (Oncovin®), và vinorelbin (Navelbine®), Ibrutinib, idelalisib, và brentuximab vedotin.

Các chất alkyl hóa điển hình bao gồm, không chỉ giới hạn ở, chất mù tạc nitơ, các chất dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nguồn nitơ và triazen): chất mù tạc uraxil (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demetyldopan®, Desmetyldopan®, Haemanthamin®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustin®), clometin (Mustargen®), xyclophosphamit (Cytoxan®, Neosar®, Clàen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamit (Mitoxana®), melphalan (Alkeran®), Clorambuxil (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietylenmelamin (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietylenethiophosphoramin, Temozolomit (Temodar®), thiotepa (Thioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustin (BiCNU®), lomustin (CeeNU®), streptozocin (Zanosar®), và Dacarbazin (DTIC-Dome®). Các chất alkyl hóa điển hình bổ sung bao gồm, không chỉ giới hạn ở, Oxaliplatin (Eloxatin®); Temozolomit (Temodar® và Temodal®); Dactinomyxin (còn được biết là actinomyxin-D, Cosmegen®); Melphalan (còn được biết là L-PAM, L-sarcolysin, và phenylalanin mustard, Alkeran®); Altretamin (còn được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Carmustin (BiCNU®); Bendamustin (Treanda®); Busulfan (Busulfex® và Myleran®); Carboplatin (Paraplatin®); Lomustin (còn được biết là CCNU, CeeNU®); Cisplatin (còn được biết là CDDP, Platinol® và Platinol®-AQ); Clorambuxil (Leukeran®); Xyclophosphamit (Cytoxan® và Neosar®); Dacarbazin (còn được biết là DTIC, DIC và imidazol carboxamit, DTIC-Dome®); Altretamin (còn được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Ifosfamit (Ifex®); Prednumustin; Procarbazin (Matulane®); Mecloretamin (còn được biết là mù tạc nitơ, mustin và

mecloetamin hyđroclorua, Mustargen®); Streptozoxin (Zanosar®); Thiotepa (còn được biết là thiophosphoamit, TESPA và TSPA, Thioplex®); Xyclophosphamit (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); và Bendamustin HCl (Treanda®).

Các anthraxyclin điển hình bao gồm, *ví dụ*, doxorubixin (Adriamyxin® và Rubex®); bleomyxin (lenoxane®); daunorubixin (dauorubixin hyđroclorua, daunomyxin, và rubidomyxin hyđroclorua, Cerubidine®); daunorubixin liposomal (daunorubixin xitrat liposom, DaunoXome®); mitoxantron (DHAD, Novantrone®); epirubixin (Ellence™); idarubixin (Idamyxin®, Idamyxin PFS®); mitomyxin C (Mutamyxin®); geldanamyxin; herbimyxin; ravidomyxin; và desaxetylravidomyxin.

Các vinca alkaloit điển hình có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinorelbin tartrat (Navelbine®), Vincristin (Oncovin®), và Vindesin (Eldisine®)); vinblastin (còn được biết là vinblastin sulfat, vincaleukoblastin và VLB, Alkaban-AQ® và Velban®); và vinorelbin (Navelbine®).

Các chất ức chế proteasom điển hình có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng TIM-3), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (*S*)-4-metyl-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-metyl-1-((*R*)-2-metyloxiran-2-yl)-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-2-((*S*)-2-(2-morpholinoaxetamido)-4-phenylbutanamido)-pentanamit); marizomib (NPI-0052); ixazomib xitrat (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); và *O*-metyl-*N*-[(2-metyl-5-thiazolyl)carbonyl]-L-seryl-*O*-metyl-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-metyl-2-oxiranyl]-2-oxo-1-(phenylmetyl)etyl]- L-serinamit (ONX-0912).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ*, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể (RTK)). Chất ức chế tyrosin kinaza điển hình bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế con đường yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) (*ví dụ*, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR)), chất ức chế con đường yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF) (*ví dụ*, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGFR) (*ví dụ*, chất ức chế VEGFR-1, chất ức chế VEGFR-2, chất ức chế VEGFR-3)), chất ức chế con đường yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) (*ví dụ*, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR) (*ví dụ*, chất ức chế PDGFR-ß)), chất ức chế RAF-1, chất ức chế KIT và, chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất kháng bệnh ung thư được sử dụng kết hợp với chất ức chế hedgehog được chọn từ nhóm bao gồm: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), xetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamixin (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactat (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951(tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), brivanib alaninat (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), xediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, motesanib diphosphat (AMG-706), MP-470, OSI-930, Pazopanib Hyđroclorua, PD173074, Sorafenib Tosylat (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Các

chất ức chế tyrosin kinaza chọn lọc được chọn từ sunitinib, erlotinib, gefitinib, hoặc sorafenib.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF), bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, Bevaxizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); Brivanib alaninat (BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-Flo-2-metyl-1*H*-indol-5-yloxy)-5-metylpyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); Sunitinib malat (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Vatalanib dihyđroclorua (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® hoặc AZD6474); Motesanib diPhosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihyđro-3,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmetyl)amino]-3-pyridincarboxamit, được mô tả trong công bố PCT số WO 02/066470); Dovitinib axit dilactic (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetyletyl)-2-oxazolyl]metyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidincarboxamit (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)metyl)piperidin-3-ol (BMS690514); *N*-(3,4-diclo-2-flophenyl)-6-metoxy-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahyđro-2-metylxyclopenta[*c*]pyrol-5-yl]metoxy]- 4-quinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metyl-3-[[1-metyl-6-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-*N*-[3-(triflometyl)phenyl]-benzamit (BHG712, CAS 940310-85-0); và Aflibercept (Eylea®).

Các kháng thế kháng VEGF điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đơn dòng gắn với epitop giống như kháng thế kháng VEGF đơn dòng A4.6.1 được tạo ra bởi tế bào lai ATCC HB 10709; kháng thể đơn dòng kháng VEGF được làm giống như

của người tái tổ hợp được tạo ra theo Presta *et al.* (1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599. Theo một phương án, kháng thể kháng VEGF là Bevaxizumab (BV), còn được biết là rhuMAb VEGF hoặc AVASTIN®. Nó chứa vùng khung hoạt động và vùng quyết định bổ thể gắn kết kháng nguyên IgG1 của người đột biến từ kháng thể đơn dòng của chuột kháng hVEGF A.4.6.1 ngăn chặn việc gắn kết VEGF của người với các thụ thể của nó. Bevacizumab và các kháng thế kháng VEGF được làm giống như của người khác ngoài ra còn được mô tả trong Patent Mỹ số 6,884,879 cấp ngày 26/02/2005. Các kháng thể bổ sung bao gồm các kháng thể chuỗi G6 hoặc B20 (*ví dụ*, G6-31, B20-4.1), như được mô tả trong công bố PCT số WO2005/012359, công bố PCT số WO2005/044853, nội dung của các đơn sáng chế này được kết hợp rõ ràng ở đây bằng cách dẫn chiếu. Đối với các kháng thể bổ sung xem các Patent Mỹ số 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, W098/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, các công bố đơn sáng chế Mỹ số 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, và 20050112126; và Popkov *et al, Journal of Immunological Methods* 288: 149-164 (2004). Các kháng thể khác bao gồm các kháng thể gắn với epitop chức năng trên VEGF của người chứa các gốc F17, Ml 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191 , Kl 01, El 03, và C104 hoặc, ngoài ra, chứa các gốc F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 và Q89.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế PI3K. Theo một phương án, chất ức chế PI3K này là chất ức chế đồng dạng gama và chất ức chế đồng dạng delta của PI3K. Chất ức chế PI3K điển hình có thể được sử dụng kết hợp được mô tả trong, *ví dụ*, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, và chất ức chế PI3K kép (*ví dụ*, Novartis BEZ235).

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế mTOR, *ví dụ*, một hoặc nhiều chất ức chế mTOR được chọn

từ một hoặc nhiều rapamyxin, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502, hoặc PKI-587. ridaforolimus (được biết chính thức là deferolimus, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihyđroxy-19,30-dimetoxy-15,17,21,23, 29,35-hexametyl-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatrixyclo[30.3.1.$0^{4,9}$] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-metoxyxyclohexyl dimetylphosphinat, còn được biết là AP23573 và MK8669, và được mô tả trong công bố PCT số WO 03/064383); everolimus (Afinitor® hoặc RAD001); rapamyxin (AY22989, Sirolimus®); simapimot (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-Bis[(3*S*)-3-metylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-metoxyphenyl)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hyđroxyetoxy)xyclohexyl]-6-(6-metoxy-3-pyridinyl)-4-metyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (PF04691502, CAS 1013101-36-4); và N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-phenyl-4*H*-1-benzopyran-2-yl)morpholin-4-yl]metoxy]butyl]-L-arginylglyxyl-L-α-aspartylL-serin-, muối nội (SF1126, CAS 936487-67-1), và XL765.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế BRAF, ví dụ, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, và sorafenib tosylat (Bay 43-9006).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế MEK. Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng TIM-3 và chất ức chế MEK được sử dụng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp này được chọn từ u hắc tố, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ác tính về máu hoặc

bệnh ung thư biểu mô tế bào thận. Theo các phương án cụ thể, bệnh ung thư bao gồm BRAF đột biến (ví dụ, BRAF đột biến V600E), BRAF kiểu dại, KRAS kiểu dại hoặc KRAS hoạt hóa đột biến. Bệnh ung thư có thể ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung bình hoặc giai đoạn muộn. Chất ức chế MEK bất kỳ có thể được sử dụng kết hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ARRY-142886, G02442104 (còn được biết là GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (còn được biết là AZD-6244 hoặc selumetinib), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Metanon, [3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]phenyl][3-hydroxy-3-(25)-2-piperidinyl- 1 -azetidinyl]-), G-38963, G02443714 (còn được biết là AS703206), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó. Ví dụ bổ sung về chất ức chế MEK được bộc lộ trong WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 và WO 2009/085983, các nội dung của các tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), kết hợp với chất ức chế JAK2, *ví dụ,* CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib).

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), kết hợp với paclitaxel hoặc dược chất paclitaxel, ví dụ, TAXOL®, paclitaxel gắn protein (ví dụ, ABRAXANE®). Các chất paclitaxel điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel gắn albumin phân tử nano (ABRAXANE, thương mại hóa bởi Abraxis Bioscience), paclitaxel gắn axit docosahexaenoic (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, thương mại hóa bởi Protarga), paclitaxel gắn polyglutamat (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, thương mại hóa bởi Cell Therapeutic), tiền dược chất kích hoạt bởi khối u (TAP), ANG105 (Angiopep-2 được gắn với ba phân tử paclitaxel, thương mại hóa bởi ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel gắn với peptit EC-1 nhận biết erbB2; xem Li *et al., Biopolymes* (2007) 87:225-230), và paclitaxel liên hợp glucoza (*ví dụ,* 2'-paclitaxel

metyl 2-glucopyranosyl sucxinat, xem Liu *et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-620).

Xạ trị có thể được sử dụng thông qua một hoặc một số phương pháp, hoặc tổ hợp các phương pháp, bao gồm không chỉ giới hạn ở trị liệu chiếu tia bên ngoài, xạ trị bên trong, chiếu xạ sâu, xạ phẫu lập thể tĩnh, xạ trị toàn thân, điều trị phóng xạ và xạ trị áp sát mô kẽ tạm thời hoặc vĩnh viễn. Thuật ngữ "xạ trị áp sát" đề cập đến xạ trị được vận chuyển bằng vật liệu phóng xạ bị giới hạn không gian được chèn vào cơ thể tại hoặc gần vị trí khối u hoặc vị trí mô bệnh tăng sinh khác. Thuật ngữ này được dự định bao gồm không chỉ giới hạn ở việc cho tiếp xúc với các đồng vị phóng xạ (*ví dụ* At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và các đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn chiếu xạ thích hợp để sử dụng làm máy điều hòa tế bào theo sáng chế bao gồm cả nguồn chiếu xạ dạng rắn và dạng lỏng. Bằng cách ví dụ không giới hạn, nguồn chiếu xạ này có thể là nuclit phóng xạ, chẳng hạn như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn chiếu xạ rắn, I-125 làm nguồn chiếu xạ rắn, hoặc các nuclit phóng xạ khác phát xạ photon, các hạt beta, chiếu xạ gama, hoặc các tia có tác dụng điều trị khác. Vật liệu phóng xạ cũng có thể là dạng dịch được tạo từ dung dịch của các nuclit phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch của I-125 hoặc I-131, hoặc dịch có hoạt tính phóng xạ có thể được tạo ra bằng cách sử dụng huyền phù của dịch thích hợp chứa các hạt nhỏ nuclit phóng xạ rắn, chẳng hạn như Au-198, Y-90. Hơn nữa, các nuclit phóng xạ này có thể được biểu hiện ở dạng gel hoặc các vi cầu có hoạt tính phóng xạ.

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều phương thức hiện có để điều trị ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: phẫu thuật; xạ trị (*ví dụ,* trị liệu chiếu tia bên ngoài bao gồm xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u trong đó trường chiếu xạ được thiết kế, chiếu xạ khu trú (*ví dụ,* chiếu xạ hướng đến đích hoặc cơ quan chọn trước), hoặc chiếu xạ tập trung). Chiếu xạ tập trung có thể được chọn từ nhóm bao gồm xạ phẫu lập thể tĩnh, xạ phẫu lập thể tĩnh phân đoạn, và xạ trị điều biến cường độ. Chiếu xạ tập trung có thể có nguồn chiếu xạ được chọn từ nhóm bao gồm chùm hạt

(proton), cobalt-60 (photon), và chất gia tốc tuyến tính (tia x), *ví dụ,* như được mô tả trong WO 2012/177624.

Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được dùng kết hợp với kháng thể chống lại tế bào giết các thụ thể tương tự phân tử globulin miễn dịch (còn được đề cập đến ở đây như là "kháng thể kháng KIR"), kháng thể bài trừ KIR, hoặc kháng thể kháng NKG2D, và kháng thể kháng MICA. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng KIR, kháng thể bài trừ KIR, hoặc kháng thể kháng NKG2D được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, *ví dụ*, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (*ví dụ*, khối u rắn, *ví dụ*, khối u rắn ở giai đoạn muộn).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được dùng kết hợp với liệu pháp điều trị miễn dịch tế bào (*ví dụ*, Provenge (*ví dụ*, Sipuleucel)), và tùy ý kết hợp với xyclophosphamit. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3, Provenge và/hoặc xyclophosphamit được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, *ví dụ*, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (*ví dụ*, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, *ví dụ*, bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được dùng kết hợp với vacxin, *ví dụ*, vacxin phòng bệnh ung thư biểu mô thận tế bào đuôi gai (DC-RCC). Theo các phương án cụ thể, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng TIM-3 và vacxin DC-RCC được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, *ví dụ*, bệnh ung thư như được mô tả ở đây (*ví dụ*, bệnh ung thư biểu mô thận, *ví dụ*, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn di căn (RCC) hoặc ung thư biểu mô tế bào thận tế bào làm sạch (CCRCC)).

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được dùng kết hợp với hóa trị,

và/hoặc liệu pháp miễn dịch. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng để điều trị bệnh u tủy, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chất hóa trị hoặc các chất chống ung thư khác (*ví dụ*, các chất tương tự thalidomit, *ví dụ*, lenalidomit), kháng thể kháng PD-1, các tế bào đuôi gai bị xung bởi kháng nguyên tử khối u, các thể dung hợp (*ví dụ*, dung hợp điện) của tế bào khối u và các tế bào đuôi gai, hoặc vacxin phòng bệnh chứa idiotyp globulin miễn dịch được tạo ra bởi các tế bào huyết tương ác tính. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng PD-1 để điều trị bệnh u tủy, *ví dụ*, bệnh đa u tủy.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được sử dụng kết hợp với hóa trị để điều trị bệnh ung thư phổi, *ví dụ*, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng với liệu pháp điều trị cực platin đôi để điều trị bệnh ung thư phổi.

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được sử dụng để điều trị bệnh ung thư thận, *ví dụ*, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (*ví dụ,* ung thư biểu mô tế bào thận tế bào làm sạch (CCRCC) hoặc RCC giai đoạn di căn. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều: chiến lược điều trị dựa vào miễn dịch (*ví dụ*, interlokin-2 hoặc interferon-α), chất được định hướng (*ví dụ*, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng to VEGF); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib; chất ức chế ARNi), hoặc chất ức chế chất trung gian xuôi dòng của con đường truyền tín hiệu VEGF, *ví dụ*, chất ức chế đích ở động vật có vú của rapamuxin (mTOR), *ví dụ*, everolimus và temsirolimus.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh ung thư tuyến tụy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị, *ví dụ*, paclitaxel hoặc chất paclitaxel (*ví dụ*, chế phẩm paclitaxel chẳng

hạn như TAXOL, chế phẩm paclitaxel hạt kích thước nano được ổn định hóa albumin (*ví dụ*, ABRAXANE) hoặc chế phẩm paclitaxel lyposom); gemxitabin (*ví dụ*, gemxitabin một mình hoặc kết hợp với AXP107-11); các chất hóa trị khác chẳng hạn như oxaliplatin, 5-flouracil, capexitabin, rubitecan, epirubixin hyđroclorua, NC-6004, cisplatin, doxetaxel (*ví dụ*, TAXOTERE), mitomyxin C, ifosfamit; intoferon; chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ*, chất ức chế EGFR (*ví dụ*, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); chất ức chế thụ thể neu/HER2 (*ví dụ*, trastuzumab); chất ức chế hai kinaza (*ví dụ*, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ*, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); chất ức chế VEGF (*ví dụ*, bevacizumab, AV-951, brivanib); liệu pháp miễn dịch xạ (*ví dụ*, XR303); vacxin phòng ung thư (*ví dụ*, GVAX, survivin peptit); chất ức chế COX-2 (*ví dụ*, celecoxib); chất ức chế thụ thể IGF-1 (*ví dụ*, AMG 479, MK-0646); chất ức chế mTOR (*ví dụ*, everolimus, temsirolimus); chất ức chế IL-6 (*ví dụ*, CNTO 328); chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (*ví dụ*, P276-00, UCN-01); Altered Energy Metabolism-Directed (AEMD) hợp chất (*ví dụ*, CPI-613); chất ức chế HDAC (*ví dụ*, vorinostat); chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (*ví dụ*, conatumumab); chất ức chế MEK (*ví dụ*, AS703026, selumetinib, GSK1120212); chất ức chế hai kinaza Raf/MEK (*ví dụ*, RO5126766); chất ức chế truyền tín hiệu Notch (*ví dụ,* MK0752); kháng thể đơn dòng-kháng thể protein dung hợp (*ví dụ,* L19IL2); curcumin; chất ức chế HSP90 (*ví dụ*, tanespimyxin, STA-9090); rIL-2;, denileukin diftitox; chất ức chế topoisomeraza 1 (*ví dụ,* irinotecan, PEP02); statin (*ví dụ*, simvastatin); chất ức chế Yếu tố VIIa (*ví dụ*, PCI-27483); chất ức chế AKT (*ví dụ,* RX-0201); tiền dược chất kích hoạt hypoxia (*ví dụ,* TH-302); metformin hyđroclorua, chất ức chế secretaza gama (*ví dụ,* RO4929097); chất ức chế ribonucleotit reductaza (*ví dụ*, 3-AP); chất độc miễn dịch (*ví dụ*, HuC242-DM4); chất ức chế PARP (*ví dụ,* KU-0059436, veliparib); chất ức chế CTLA-4 (*ví dụ,* CP-675,206, ipilimumab); liệu pháp điều trị AdV-tk; chất ức chế proteasom (*ví dụ*, bortezomib (Velcade), NPI-0052); thiazolidindion (*ví dụ*, pioglitazon); NPC-1C; chất ức chế Aurora kinaza (*ví dụ*, R763/AS703569), chất ức chế CTGF (*ví dụ*, FG-3019); siG12D LODER; và xạ trị (*ví dụ,* xạ trị cắt lớp, chiếu xạ lập thể tĩnh, xạ trị proton), phẫu thuật, và tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, tổ hợp của paclitaxel hoặc chất paclitaxel, và gemxitabin có thể được sử dụng với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị, *ví dụ*, etoposit, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, irinotecan, topotecan, gemxitabin, SN-38 liposom, bendamustin, temozolomit, belotecan, NK012, FR901228, flavopiridol); chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib); chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, vandetanib); vacxin phòng ung thư (ví dụ, GVAX); chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, natri oblimersen, ABT-263); chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel hoặc chất paclitaxel; docetaxel; chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479); chất ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102, MK-0646); cloquin; chất ức chế Aurora kinaza (ví dụ, MLN8237); liệu pháp miễn dịch xạ (ví dụ, TF2); chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090); chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus); kháng thể có hai vị trí đặc hiệu Ep-CAM-/CD3 (ví dụ, MT110); chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945); chất ức chế HDAC (*ví dụ,* belinostat); chất đối vận SMO (*ví dụ*, BMS 833923); vacxin là peptit phòng ung thư, và xạ trị (*ví dụ,* xạ trị điều biến cường độ (IMRT), điều trị phóng xạ được phân đoạn hóa cao độ, điều trị phóng xạ được hướng dẫn bởi hypoxia), phẫu thuật, và các tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị, *ví dụ*, vinorelbin, cisplatin, docetaxel, dinatri pemetrexed, etoposit, gemxitabin, carboplatin, SN-38 liposom, TLK286, temozolomit, topotecan, dinatri pemetrexed, azaxitidin, irinotecan, kali tegafur-gimeraxil-oteraxil, sapaxitabin); chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ*, chất ức chế EGFR (*ví dụ*, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), chất ức chế MET (*ví dụ,* PF-02341066, ARQ 197), chất ức chế kinaza PI3K (*ví dụ,* XL147, GDC-0941), chất ức chế hai kinaza Raf/MEK (*ví dụ,* RO5126766), chất ức chế hai kinaza PI3K/mTOR (*ví*

dụ, XL765), chất ức chế SRC (*ví dụ,* dasatinib), chất ức chế đôi (*ví dụ,* BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ*, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), chất ức chế VEGF (*ví dụ,* endostar, endostatin, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacxin phòng ung thư (ví dụ, vacxin BLP25 liposom, GVAX, ADN tái tổ hợp và adenovirut biểu hiện protein L523S), chất ức chế Bcl-2 (*ví dụ*, oblimersen natri), chất ức chế proteasom (*ví dụ*, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel hoặc chất paclitaxel, docetaxel, chất ức chế thụ thể IGF-1 (*ví dụ*, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hyđroxycloquin, chất ức chế HSP90 (*ví dụ*, tanespimyxin, STA-9090, AUY922, XL888),chất ức chế mTOR (*ví dụ*, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), kháng thể có hai vị trí đặc hiệu Ep-CAM-/CD3 (*ví dụ*, MT110), chất ức chế CK-2 (*ví dụ*, CX-4945), chất ức chế HDAC (*ví dụ*, MS 275, LBH589, vorinostat, axit valproic, FR901228), chất ức chế DHFR (*ví dụ*, pralatrexate), retinoit (*ví dụ*, bexaroten, tretinoin), thể liên hợp dược chất-kháng thể (*ví dụ*, SGN-15), bisphosphonat (*ví dụ*, axit zoledronic), vacxin phòng ung thư (*ví dụ*, belagenpumatucel-L), heparin có khối lượng phân tử thấp (LMWH) (*ví dụ*, tinzaparin, enoxaparin), GSK1572932A, melatonin, talactoferrin, dimesna, chất ức chế topoisomeraza (*ví dụ*, amrubixin, etoposit, karenitexin), nelfinavir, cilengitide, chất ức chế ErbB3 (*ví dụ*, MM-121, U3-1287), chất ức chế survivin (*ví dụ*, YM155, LY2181308), eribulin mesylat, chất ức chế COX-2 (*ví dụ*, celecoxib), pegfilgrastim, chất ức chế kinaza tương tự Polo 1 (*ví dụ*, BI 6727), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (*ví dụ*, CS-1008), thể liên hợp peptit CNGRC (SEQ ID NO: 225)-TNF alpha, dicloaxetat (DCA), chất ức chế HGF (*ví dụ*, SCH 900105), SAR240550, chất chủ vận PPAR-gama(*ví dụ,* CS-7017), chất ức chế secretaza gama (*ví dụ*, RO4929097), điều trị ngoại gen (*ví dụ*, 5-azaxitidin), nitroglyxerin, chất ức chế MEK (*ví dụ*, AZD6244), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (*ví dụ*, UCN-01), cholesterol-Fus1, chất kháng tubulin (*ví dụ*, E7389), chất ức chế farnesyl-OH-transferaza (*ví dụ*, lonafarnib), chất độc miễn dịch (*ví dụ*, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, chất gián đoạn mạch máu (*ví dụ*, AVE8062), chất ức chế PD-L1 (*ví dụ*, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucan, NGR-hTNF, EMD 521873, chất ức chế MEK (*ví dụ*, GSK1120212), chất tương tự epothilon (*ví dụ*, ixabepilon), chất ức chế thoi phân bào-kinesin (*ví dụ*, 4SC-

205), chất hướng đích đầu mút nhiễm sắc thể (*ví dụ*, KML-001), chất ức chế con đường P70 (*ví dụ*, LY2584702), chất ức chế AKT (*ví dụ*, MK-2206), chất ức chế hình thành mạch mới (*ví dụ*, lenalidomit), chất ức chế truyền tín hiệu Notch (*ví dụ*, OMP-21M18), xạ trị, phẫu thuật, và các tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh ung thư buồng trứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (*ví dụ*, paclitaxel hoặc chất paclitaxel; docetaxel; carboplatin; gemxitabin; doxorubixin; topotecan; cisplatin; irinotecan, TLK286, ifosfamit, olaparib, oxaliplatin, melphalan, pemetrexed dinatri, SJG-136, xyclophosphamit, etoposit, dexitabin); chất đối vận ghrelin (*ví dụ*, AEZS-130), liệu pháp miễn dịch (*ví dụ*, APC8024, oregovomab, OPT-821), chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ*, chất ức chế EGFR (*ví dụ*, erlotinib), chất ức chế đôi (*ví dụ,* E7080), chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ*, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), chất ức chế VEGF (*ví dụ,* bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), chất ức chế PDGFR (*ví dụ*, IMC-3G3), paclitaxel, chất ức chế topoisomeraza (*ví dụ*, karenitexin, Irinotecan), chất ức chế HDAC (*ví dụ,* valproat, vorinostat), chất ức chế thuj theer folat (*ví dụ,* farletuzumab), chất ức chế angiopoietin (*ví dụ,* AMG 386), chất tương tự epothilon (*ví dụ,* ixabepilone), chất ức chế proteasom (*ví dụ,* carfilzomib), chất ức chế thụ thể IGF-1 (*ví dụ,* OSI 906, AMG 479), chất ức chế PARP (*ví dụ*, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), chất ức chế Aurora kinaza (*ví dụ,* MLN8237, ENMD-2076), chất ức chế hình thành mạch mới (*ví dụ,* lenalidomit), chất ức chế DHFR (*ví dụ,* pralatrexate), chất điều trị miễn dịch phóng xạ agnet (*ví dụ,* Hu3S193), statin (*ví dụ,* lovastatin), chất ức chế topoisomeraza 1 (*ví dụ,* NKTR-102), vacxin phòng ung thư (*ví dụ,* các vacxin là peptit tổng hợp dài p53, vacxin OC-DC tự thân), chất ức chế mTOR (*ví dụ,* temsirolimus, everolimus), chất ức chế BCR/ABL (*ví dụ,* imatinib), chất đối vận thụ thể ET-A (*ví dụ,* ZD4054), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (*ví dụ,* CS-1008), chất ức chế HGF/SF (*ví dụ,* AMG 102), EGEN-001, chất ức chế kinaza tương tự Polo 1 (*ví dụ,* BI 6727), chất ức chế secretaza gama (*ví dụ,* RO4929097), chất ức chế Wee-1 (*ví dụ,* MK-1775), chất kháng tubulin (*ví dụ*, vinorelbin, E7389), chất độc miễn dịch (*ví dụ,* denileukin

diftitox), SB-485232, chất gián đoạn mạch máu (*ví dụ,* AVE8062), chất ức chế integrin (*ví dụ,* EMD 525797), chất ức chế thoi phân bào-kinesin (*ví dụ,* 4SC-205), revlimid, chất ức chế HER2 (*ví dụ,* MGAH22), chất ức chế ErrB3 (*ví dụ,* MM-121), xạ trị; và các tổ hợp của nó.

Theo một phương án điển hình, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được sử dụng để điều trị bệnh u tủy, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều: chất hóa trị hoặc các chất chống ung thư khác (*ví dụ*, các chất tương tự thalidomit, *ví dụ*, lenalidomit), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm*. 14(7 Suppl):19-25), kháng thể kháng TIM3 (Hallett, WHD *et al.* (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145), các tế bào đuôi gai bị xung kích thích bởi kháng nguyên tử khối u, các thể dung hợp (*ví dụ*, thể dung hợp điện) của tế bào khối u và các tế bào đuôi gai, hoặc vacxin phòng chứa idiotyp globulin miễn dịch được tạo ra bởi các tế bào huyết tương ác tính (tổng quan trong Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6):502-10).

Vẫn theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), được sử dụng để điều trị bệnh ung thư thận, *ví dụ*, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) hoặc RCC giai đoạn di căn. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều: chiến lược điều trị dựa vào miễn dịch (*ví dụ*, intơlơkin-2 hoặc intơferon-α), chất được định hướng (*ví dụ*, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng với VEGF, *ví dụ*, bevacizumab (Rini, B.I. *et al.* (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13):2137-2143)); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib (tổng quan trong Pal. S.K. *et al.* (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99)); chất ức chế ARNi), hoặc chất ức chế chất trung gian xuôi dòng của con đường truyền tín hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế đích ở động vật có vú của rapamuxin (mTOR), *ví dụ*, everolimus và temsirolimus (Hudes, G. *et al.* (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. *et al.* (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (AML) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị (ví dụ, xytarabin, hyđroxyurea, clofarabin, melphalan, thiotepa, fludarabin, busulfan, etoposit, cordyxepin, pentostatin, capexitabin, azaxitidin, xyclophosphamit, cladribin, topotecan), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế đôi (ví dụ, dasatinib, bosutinib), chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), intơferon alfa, steroit, chất khiến tế bào chết theo chương trình (ví dụ, omaxetaxin mepesucxinat), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, các tế bào T tương tự Th1 ghi nhớ CD4+ đồng loại/vi hạt-gắn kháng CD3/kháng CD28, các tế bào giết tự thân cảm ứng xytokin (CIK), AHN-12), chất hướng đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090, AUY922, XL888), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), chất đối vận SMO (ví dụ, BMS 833923), chất ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), hyđroxycloquin, retinoit (ví dụ, fenretinit), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất ức chế HDAC (ví dụ, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib), chất đối vận MDM2 (ví dụ, RO5045337), chất ức chế Aurora B kinaza (ví dụ, TAK-901), liệu pháp miễn dịch xạ (ví dụ, kháng thể HuM195 kháng CD33 được đánh dấu bằng actini 225), chất ức chế Hedgehog (ví dụ, PF-04449913), chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), KB004, vacxin phòng ung thư (ví dụ, AG858), cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị, và các tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho mạn tính (CLL) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (ví dụ, fludarabin, xyclophosphamit, doxorubixin, vincristine, clorambuxil, bendamustin, clorambuxil, busulfan, gemxitabin, melphalan, pentostatin, mitoxantron, 5-azaxytidin, dinatri pemetrexed), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức

chế EGFR (ví dụ, erlotinib), chất ức chế BTK (ví dụ, PCI-32765), chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, MGCD265, RGB-286638), chất hướng đích CD20 (ví dụ, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), chất hướng đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), prednisolon, darbepoetin alfa, lenalidomit, chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, ABT-263), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, các tế bào T tương tự Th1 ghi nhớ CD4+ đồng loại/vi hạt-gắn kháng CD3/kháng CD28, các tế bào giết tự thân cảm ứng xytokin (CIK)), chất ức chế HDAC (*ví dụ,* vorinostat, axit valproic, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), chất ức chế XIAP (*ví dụ*, AEG35156), chất hướng đích CD74 (*ví dụ*, milatuzumab), chất ức chế mTOR (*ví dụ*, everolimus), AT-101, chất độc miễn dịch (*ví dụ*, CAT-8015, kháng Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), chất hướng đích CD37 (*ví dụ,* TRU-016), liệu pháp miễn dịch xạ (*ví dụ,* 131-tositumomab), hyđroxycloquin, perifosin, chất ức chế SRC (*ví dụ*, dasatinib), thalidomit, chất ức chế PI3K delta (*ví dụ,* CAL-101), retinoit (*ví dụ*, fenretinit), chất đối vận MDM2 (*ví dụ,* RO5045337), plerixafor, chất ức chế Aurora kinaza (*ví dụ*, MLN8237, TAK-901), chất ức chế proteasom (*ví dụ*, bortezomib), chất hướng đích CD19 (*ví dụ*, MEDI-551, MOR208), chất ức chế MEK (*ví dụ,* ABT-348), chất ức chế JAK-2 (*ví dụ*, INCB018424), tiền dược chất kích hoạt hypoxia (*ví dụ,* TH-302), paclitaxel hoặc chất paclitaxel, chất ức chế HSP90, chất ức chế AKT (*ví dụ,* MK2206), chất ức chế HMG-CoA (*ví dụ,* simvastatin), GNKG186, xạ trị, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị (tất cả) các loại bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (*ví dụ*, prednisolon, dexametason, vincristin, asparaginaza, daunorubixin, xyclophosphamit, xytarabin, etoposit, thioguanin, mercaptopurin, clofarabin, liposomal annamyxin, busulfan, etoposit, capexitabin, dexitabin, azaxitidin, topotecan, temozolomit), chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ*, chất ức chế BCR/ABL (*ví dụ*, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ*, sorafenib)), chất hướng đích CD20 (*ví dụ,* rituximab), chất hướng đích CD52 (*ví dụ*, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (*ví dụ,* STA-9090), chất ức chế mTOR (*ví dụ,*

everolimus, rapamyxin), chất ức chế JAK-2 (*ví dụ,* INCB018424), chất ức chế thụ thể neu/HER2 (*ví dụ,* trastuzumab), chất ức chế proteasom (*ví dụ*, bortezomib), methotrexat, asparaginaza, chất hướng đích CD22 (*ví dụ*, epratuzumab, inotuzumab), liệu pháp miễn dịch (*ví dụ,* các tế bào giết tự thân cảm ứng xytokin (CIK), AHN-12), blinatumomab, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (*ví dụ*, UCN-01), chất hướng đích CD45 (*ví dụ*, BC8), chất đối vận MDM2 (*ví dụ,* RO5045337), chất độc miễn dịch (*ví dụ*, CAT-8015, DT2219ARL), chất ức chế HDAC (*ví dụ*, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel hoặc chất paclitaxel, chất ức chế STAT3 (*ví dụ*, OPB-31121), chất ức chế PARP (*ví dụ*, veliparib), EZN-2285, xạ trị, steroit, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, hoặc tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng TIM-3s được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (*ví dụ*, xytarabin, daunorubixin, idarubixin, clofarabin, dexitabin, vosaroxin, azaxitidin, clofarabin, ribavirin, CPX-351, treosulfan, elaxytarabin, azaxitidin), chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ,* chất ức chế BCR/ABL (*ví dụ*, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ,* midostaurin, SU 11248, quizartinib, sorafinib)), chất độc miễn dịch (*ví dụ,* gemtuzumab ozogamicin), protein dung hợp DT388IL3, chất ức chế HDAC (*ví dụ,* vorinostat, LBH589), plerixafor, chất ức chế mTOR (*ví dụ*, everolimus), chất ức chế SRC (*ví dụ,* dasatinib), chất ức chế HSP90 (*ví dụ,* STA-9090), retinoit (*ví dụ,* bexaroten, chất ức chế Aurora kinaza (*ví dụ,* BI 811283), chất ức chế JAK-2 (*ví dụ,* INCB018424), chất ức chế kinaza tương tự polo (*ví dụ,* BI 6727), cenersen, chất hướng đích CD45 (*ví dụ,* BC8), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (*ví dụ,* UCN-01), chất đối vận MDM2 (*ví dụ,* RO5045337), chất ức chế mTOR (*ví dụ,* everolimus), LY573636-natri, ZRx-101, MLN4924, lenalidomit, liệu pháp miễn dịch (*ví dụ,* AHN-12), histamin dihyđroclorua, xạ trị, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể

kháng PD-L1), để điều trị u đa tủy (MM) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (*ví dụ*, melphalan, amifostin, xyclophosphamit, doxorubixin, clofarabin, bendamustin, fludarabin, adriamyxin, SyB L-0501), thalidomit, lenalidomit, dexametason, prednison, pomalidomit, chất ức chế proteasom (*ví dụ,* bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacxin phòng ung thư (*ví dụ*, GVAX), chất hướng đích CD-40 (*ví dụ,* SGN-40, CHIR-12.12), perifosin, axit zoledronic, liệu pháp miễn dịch (*ví dụ,* MAGE-A3, NY-ESO-1 , HuMax-CD38), chất ức chế HDAC (*ví dụ,* vorinostat, LBH589, AR-42), aplidin, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (*ví dụ,* PD-0332991, dinaciclib), arsenic trioxit, CB3304, chất ức chế HSP90 (*ví dụ,* KW-2478), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, cetuximab), chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, AT9283)), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), plerixafor, chất ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), IPH2101, atorvastatin, chất độc miễn dịch (ví dụ, BB-10901), NPI-0052, chất điều trị miễn dịch phóng xạ (ví dụ, ytri Y 90 ibritumomab tiuxetan), chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), MLN4924, chất ức chế Aurora kinaza (ví dụ, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), xạ trị, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa điều trị (*ví dụ*, docetaxel, carboplatin, fludarabin), abirateron, liệu pháp điều trị hormon (*ví dụ,* flutamit, bicalutamit, nilutamit, xyproteron axetat, ketoconazol, aminoglutethimit, abarelix, degarelix, leuprolit, goserelin, triptorelin, buserelin), chất ức chế tyrosin kinaza (*ví dụ,* chất ức chế hai kinaza (*ví dụ,* lapatanib), chất ức chế nhiều kinaza (*ví dụ,* sorafenib, sunitinib)), chất ức chế VEGF (*ví dụ,* bevacizumab), TAK-700, vacxin phòng ung thư (*ví dụ,* BPX-101, PEP223), lenalidomit, TOK-001, chất ức chế thụ thể IGF-1 (*ví dụ,* cixutumumab), TRC105, chất ức chế kinaza Aurora A (*ví dụ,* MLN8237), chất ức chế proteasom (*ví dụ*, bortezomib), OGX-011, liệu pháp miễn dịch xạ (*ví dụ,* HuJ591-GS), chất ức chế HDAC (*ví dụ,* axit valproic, SB939, LBH589), hyđroxycloquin, chất ức chế mTOR (*ví dụ*,

everolimus), dovitinib lactat, diindolylmetan, efavirenz, OGX-427, genistein, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, xạ trị, phẫu thuật, hoặc tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị HNSCC bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai Hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2010/029082) và cetuximab (*ví dụ*, Erbitux, thương mại hóa bởi BMS). Theo một số phương án, chất điều trị này (*ví dụ*, Hợp chất A8 hoặc hợp chất liên quan đến A8) là chất điều biến PI3K, *ví dụ*, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, chất điều biến có tác dụng điều trị (*ví dụ*, cetuximab) này, *ví dụ*, ức chế, EGFR. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của PI3K hoặc EGFR tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị bệnh ung thư dạ dày, *ví dụ*, bệnh ung thư dạ dày có MSI cao và/hoặc EBV+, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2010/029082). Theo một số phương án, chất điều trị này (ví dụ, Hợp chất A8 hoặc hợp chất liên quan đến A8) là chất điều biến PI3K, *ví dụ*, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của PI3K hoặc EGFR tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị bệnh ung thư dạ dày, *ví dụ*, bệnh ung thư dạ dày có MSI cao và/hoặc EBV+, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Hợp chất A28 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2010/101849). Theo một số phương án, chất điều trị này (ví dụ, Hợp chất A8 hoặc hợp chất liên quan đến A8) là chất điều biến, *ví dụ*, chất ức

chế, porcupin. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của porcupin tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị khối u mô đệm GI (GIST), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Hợp chất A16 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO1999/003854). Theo một số phương án, chất điều trị này (ví dụ, Hợp chất A16 hoặc hợp chất liên quan đến A16) là chất điều biến, *ví dụ*, chất ức chế, tyrosin kinaza. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của tyrosin kinaza tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị NSCLC, *ví dụ*, có vảy hoặc biểu mô tuyến, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai Hợp chất A17 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 7,767,675 và 8,420,645) và Hợp chất A23 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất này (*ví dụ*, Hợp chất A17 hoặc hợp chất liên quan đến A17) điều biến, *ví dụ*, ức chế, c-meT. Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A23 hoặc hợp chất liên quan đến A23) điều biến, *ví dụ*, ức chế, Alk. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của một hoặc cả hai c-meT hoặc Alk tăng so với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác định là có, đột biến trong EGFR.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị u hắc tố (*ví dụ*, u hắc tố NRAS) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai Hợp chất A24 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong các patent Mỹ số 8,415,355 và 8,685,980) và Hợp chất A34 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô

tả trong công bố PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A24 hoặc hợp chất liên quan đến A24) điều biến, *ví dụ*, ức chế, một hoặc nhiều trong số JAK và CDK4/6. Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A34 hoặc hợp chất liên quan đến A34) điều biến, *ví dụ*, ức chế, MEK. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của một hoặc nhiều trong số JAK, CDK4/6, và MEK tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị u hắc tố (*ví dụ*, NRAS u hắc tố) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai Hợp chất A29 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2011/025927) và Hợp chất A34 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A29 hoặc hợp chất liên quan đến A29) điều biến, *ví dụ*, ức chế, BRAF. Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A34 hoặc hợp chất liên quan đến A34) điều biến, *ví dụ*, ức chế, MEK. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của một hoặc cả hai BRAF và MEK tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị NSCLC có vảy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Hợp chất A5 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 8,552,002). Theo một số phương án, hợp chất (*ví dụ*, Hợp chất A5 hoặc hợp chất liên quan đến A5) điều biến, *ví dụ*, ức chế, FGFR. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của FGFR tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Ví dụ về các điều trị thích hợp để sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), để điều trị bệnh ung thư trực tràng-ruột bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai

Hợp chất A29 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất trong công bố PCT số WO2011/025927) và cetuximab (*ví dụ*, Erbitux, thương mại hóa bởi BMS). Theo một số phương án, chất điều trị này (*ví dụ*, Hợp chất A29 hoặc hợp chất liên quan đến A29) điều biến, *ví dụ*, ức chế, BRAF. Theo một số phương án, chất điều trị này (*ví dụ*, cetuximab) điều biến, *ví dụ*, ức chế EGFR. Theo một số phương án, bệnh ung thư có, hoặc được xác nhận là có, nồng độ hoặc hoạt động của BRAF hoặc EGFR tăng so với giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng Hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể TIM-3 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3). Theo một số phương án, bệnh nhân đầu tiên được điều trị bằng Hợp chất A8 và cetuximab. Việc điều trị này tiếp diễn trong một khoảng thời gian, *ví dụ*, khoảng thời gian xác định trước, *ví dụ*, khoảng 1, 2, 4, 6, 8, 10, hoặc 12 tháng. tiếp theo, phân tử kháng thể TIM-3 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) được sử dụng. Kháng thể TIM-3 có thể được dùng kết hợp với cetuximab.

Theo một số phương án, bệnh nhân đầu tiên được điều trị bằng cả ba gồm Hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể TIM-3 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3). Việc điều trị này tiếp diễn trong một khoảng thời gian, *ví dụ*, khoảng thời gian xác định trước, *ví dụ*, khoảng 6, 8, 10, hoặc 12 tháng. Tiếp theo, Hợp chất A8 và/hoặc cetuximab có thể được giảm dần do đó pha duy trì liên quan đến việc điều trị bằng phân tử kháng thể TIM-3, (*ví dụ*, khi là liệu pháp điều trị đơn, hoặc kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) nhưng không Hợp chất A8 hoặc cetuximab.

Theo các phương án khác,ba hợp chất (Hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể TIM-3, tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) được đưa lần lượt từ lúc bắt đầu điều trị. Ví dụ, Hợp chất A8 và cetuximab có thể được đưa vào trước, như được mô tả trên đây. Tiếp theo, phân tử kháng thể TIM-3 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) được thêm vào việc điều trị này. Tiếp theo Hợp chất A8 và/hoặc xetuximab có thể được có thể được giảm dần như được mô tả trên đây.

Các liều điển hình cho ba (hoặc nhiều hơn) chế độ chất như sau. Phân tử kháng thể TIM-3 có thể được cho dùng, *ví dụ*, ở liều là khoảng 1 đến 40mg/kg, *ví dụ*, 1 đến 30mg/kg, *ví dụ*, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Theo một số phương án, Hợp chất A8 được dùng ở liều là xấp xỉ 200-300, 300-400, hoặc 200-400mg. Theo một số phương án, xetuximab được dùng ở liều ban đầu là 400mg/m2 truyền trong tĩnh mạch 120 phút, sau đó truyền 250mg/m2/tuần trong hơn 60 phút. Theo các phương án, một hoặc nhiều chất trong số Hợp chất A8, xetuximab, và phân tử kháng thể TIM-3 được dùng ở liều thấp hơn liều chất đó thường được sử dụng khi là liệu pháp điều trị đơn, *ví dụ*, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều chất đó thường được sử dụng khi là liệu pháp điều trị đơn. Theo các phương án, một hoặc nhiều chất trong số Hợp chất A8, xetuximab, và phân tử kháng thể TIM-3 được dùng ở liều thấp hơn liều của chất đó đã được liệt kê trong đoạn này, *ví dụ*, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều của chất đó được lặp lại trong đoạn này. Theo các phương án cụ thể, nồng độ Hợp chất A8 được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, là thấp hơn khi Hợp chất A8 này được dùng kết hợp với một hoặc cả hai chất gồm xetuximab và phân tử kháng thể TIM-3 so với khi Hợp chất A8 được dùng riêng rẽ. Theo các phương án cụ thể, nồng độ xetuximab được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, thấp hơn khi xetuximab được dùng kết hợp với một hoặc cả hai chất gồm Hợp chất A8 và phân tử kháng thể TIM-3 so với khi xetuximab được dùng riêng rẽ. Theo các phương án cụ thể, nồng độ phân tử kháng thể TIM-3 được yêu cầu để đạt được sự ức chế, *ví dụ*, ức chế trăng trưởng, thấp hơn khi phân tử kháng thể TIM-3 được dùng kết hợp với một hoặc cả hai chất trong số xetuximab và Hợp chất A8 so với khi phân tử kháng thể TIM-3 được dùng riêng rẽ.

Ngoài ra được bộc lộ ở đây là phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng các phân tử kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với chất điều biến miễn dịch khác (*ví dụ,* phân tử kháng thể kháng LAG-3, phân tử kháng thể kháng PD-L1 hoặc phân tử kháng thể kháng PD-1), và chất kháng ung thư được hướng đích, *ví dụ*, chất hướng đích một hoặc nhiều protein. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 (và tùy ý là chất điều biến miễn dịch khác được sử dụng trước nhất, và chất kháng ung thư được hướng đích

được dùng thứ hai. Khoảng cách về thời gian giữa việc sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 và chất kháng ung thư được hướng đích có thể là, *ví dụ*, 10, 20, hoặc 30 phút, 1, 2, 4, 6, hoặc 12 giờ, hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày, hoặc khoảng cách thời gian bất kỳ thuộc khoảng này. Theo các phương án cụ thể, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được dùng lặp lại sau một khoảng thời gian (*ví dụ*, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 ngày, hoặc 1, 2, 4, 8, 12, 16, hoặc 20 tuần, hoặc khoảng cách thời gian bất kỳ thuộc khoảng này) trước khi chất kháng ung thư được hướng đích được sử dụng. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3 và chất kháng ung thư được hướng đích được sử dụng về cơ bản là cùng lúc.

Phương pháp điều trị bệnh xâm nhiễm

Các phương pháp khác theo sáng chế được sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân đã phơi nhiễm với các chất độc và yếu tố gây bệnh cụ thể. Dựa trên, ít nhất là, phần Ví dụ thực hiện sáng chế ở đây, các kháng thể kháng TIM-3 có thể kích thích việc giết các tế bào hướng đích trung gian bởi tế bào NK và có thể tăng cường tiết IFN-gama và tăng sinh tế bào T CD4+. Theo đó, theo các phương án cụ thể, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây thích hợp để sử dụng trong kích thích đáp ứng miễn dịch chống lại tac nhân xâm nhiễm. Theo đó, một khía cạnh khác theo sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh xâm nhiễm ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3, sao cho đối tượng này được điều trị bệnh xâm nhiễm. Trong điều trị bệnh xâm nhiễm (*ví dụ*, cấp tính và/hoặc mạn tính), việc sử dụng các phân tử kháng thể kháng TIM-3 ngoài ra có thể được kết hợp với các điều trị thông thường hoặc thay thế là kích thích các phản ứng phòng vệ miễn dịch tự nhiên ở vật chủ với sự xâm nhiễm. Các phản ứng phòng vệ miễn dịch tự nhiên ở vật chủ với sự xâm nhiễm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở viêm, sốt, phòng vệ ở vật chủ do kháng thể, phòng vệ ở vật chủ do tế bào lympho T, bao gồm tiết lymphokin và các tế bào T gây độc (đặc biệt là trong suốt quá trình xâm nhiễm của virut), ly giải do bổ thể và opsonin hóa (quá trình thực bào được thúc đẩy), và quá trình thực bào. Khả năng các phân tử kháng thể kháng TIM-3 tái kích hoạt các tế bào T mất chức năng sẽ hữu ích để điều trị xâm nhiễm mạn tính, cụ thể là chức năng sinh miễn dịch do tế bào là quan trọng để hồi phục hoàn toàn.

Các phương pháp cụ thể được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị các bệnh nhân đã phơi nhiễm với các chất độc và yếu tố gây bệnh cụ thể. Một số khía cạnh đề xuất

phương pháp điều trị bệnh xâm nhiễm ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng TIM-3, sao cho đối tượng này được điều trị bệnh xâm nhiễm.

Tương tự với việc sử dụng của nó với các khối u như được thảo luận trong phần trước, theo các phương án, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng một mình, hoặc như chất hỗ trợ, kết hợp với vacxin, để kích thích đáp ứng miễn dịch với, *ví dụ*, tác nhân gây bệnh hoặc chất độc. Ví dụ về các tác nhân gây bệnh mà tiếp cận điều trị này có thể cụ thể là hữu ích, bao gồm các tác nhân gây bệnh mà hiện chưa có vacxin hiệu quả, hoặc các tác nhân gây bệnh mà vacxin thông thường có hiệu quả hoàn toàn nhỏ hơn. Các tác nhân gây bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở HIV, Viêm gan (A, B, & C), Cúm, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa. Liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 cũng kháng hữu ích những xâm nhiễm đã được thiết lập bằng các tác nhân chẳng hạn như HIV có kháng nguyên đã biến đổi qua quá trình xâm nhiễm này.

Theo đó, theo một số phương án phân tử kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng để điều trị đối tượng mắc bệnh xâm nhiễm hoặc có nguy cơ bị xâm nhiễm. Xâm nhiễm đề cập đến, *ví dụ*, bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự có mặt trong vật chủ sinh vật ngoại lai hoặc tác nhân tái bản bên trong vật chủ. Các xâm nhiễm đặc trưng là liên quan đến việc xâm phạm mô niêm mạc bình thường hoặc hàng rào khác do tác nhân hoặc sinh vật xâm nhiễm. Đối tượng bị xâm nhiễm là đối tượng có các tác nhân hoặc sinh vật xâm nhiễm có thể đo được khách quan trong cơ thể của đối tượng. Đối tượng có nguy cơ bị xâm nhiễm là đối tượng có khả năng cao để phát triển xâm nhiễm. Đối tượng này có thể bao gồm, ví dụ, đối tượng này với sự phơi nhiễm đã biết hoặc bị nghi ngờ với tác nhân hoặc sinh vật xâm nhiễm. Đối tượng có nguy cơ bị xâm nhiễm còn có thể bao gồm đối tượng với tình trạng liên quan đến khả năng mang lại đáp ứng miễn dịch với tác nhân hoặc sinh vật xâm nhiễm bị suy giảm, *ví dụ*, đối tượng bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc suy giảm miễn dịch mắc phải, đối tượng đã được điều trị xạ trị hoặc hóa trị, đối tượng tổn thương do bỏng, đối tượng bị thương sau chấn thương, đối tượng đã được phẫu thuật hoặc các quy trình nha khoa hoặc quy trình y học xâm lấn khác.

Xâm nhiễm thường được phân loại là xâm nhiễm vi khuẩn, virut, nấm, hoặc ký sinh trùng dựa trên loại tác nhân hoặc sinh vật truyền nhiễm liên quan. Các loại xâm nhiễm ít

phổ biến hơn bao gồm, *ví dụ*, xâm nhiễm liên quan đến rickettsiae, mycoplasmas, và các tác nhân gây bệnh thần kinh ở cừu và dê, viêm não thể bọt biển ở bò (BSE), và bệnh prion (*ví dụ*, bệnh kuru và Creutzfeldt-Jacob). Ví dụ về vi khuẩn, virut, nấm, và ký sinh trùng gây ra xâm nhiễm đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Xâm nhiễm có thể cấp tính, bán cấp tính, mạn tính, hoặc tiềm tàng, và có thể được định vị hoặc là toàn thân. Hơn nữa, xâm nhiễm có thể chủ yếu là ngoại bào hoặc nội bào trong ít nhất một giai đoạn của vòng đời của tác nhân hoặc cơ quan nhiễm trùng bên trong vật chủ.

Virut

Ví dụ về virut đã được phát hiện là gây ra các xâm nhiễm ở người bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: Retroviridae (*ví dụ*, virut suy giảm miễn dịch của người, chẳng hạn như HIV-1 (còn được đề cập đến là HTLV-III), HIV-2, LAV hoặc HTLV-III/LAV, hoặc HIV-III, và các isolate, chẳng hạn như HIV-LP; PicoARNviridae (*ví dụ*, virut polio, virut viêm gan A; enterovirut, virut Coxsackie của người, rhinovirut, echovirut); Calciviridae (*ví dụ*, các chủng gây viêm dạ dày-ruột); Togaviridae (*ví dụ*, virut gây viêm não ở ngựa, virut rubella); Flaviviridae (*ví dụ*, virut dengue, virut viêm não, virut gây bệnh sốt vàng); Coronaviridae (*ví dụ*, coronavirut); Rhabdoviridae (*ví dụ*, virut viêm sưng miệng với mụn nước, virut gây bệnh dại); Filoviridae (*ví dụ*, virut ebola); Paramyxoviridae (*ví dụ*, virut paracúm, virut quai bị, virut sởi, virut hỗn bào hô hấp); hoặc thomyxoviridae (*ví dụ*, virut cúm); Bungaviridae (*ví dụ*, virut Hantaan, virut bunga, phlebovirut và virut Nairo); Arena viridae (virut sốt xuất huyết); Reoviridae (*ví dụ*, reovirut, orbiviurses và virut rota); BARNiviridae; Hepadnaviridae (virut viêm gan B); Parvoviridae (parvovirut); Papovaviridae (virut papilloma, virut polyoma); Adenoviridae (phần lớn adenovirut); Herpesviridae (virut simplex herpes (HSV) 1 và 2, virut varicella zoster, xytomegalovirut (CMV), virut herpes; Poxyiridae (virut variola, virut vaccinia, virut đậu mùa); và Iridoviridae (*ví dụ*, virut gây sốt ở lợn châu Phi); và virut không được phân loại (*ví dụ*, các tác nhân là nguyên nhân gây bệnh của viêm não dạng bọt biển, tác nhân của viêm gan delta (được cho là vệ tinh khiếm khuyết của virut viêm gan B), các tác nhân không viêm gan A, không viêm gan B (nhóm 1= truyền nhiễm qua đường tiêu hóa; nhóm 2= truyền nhiễm qua đường ngoài đường tiêu hóa (tức là, viêm gan C); Norwalk và virut có liên quan, và astrovirut). Một số ví dụ về virut gây bệnh dẫn đến xâm nhiễm có thể điều trị được bằng

các phương pháp ở đây bao gồm HIV, viêm gan (A, B, hoặc C), virut herpes (*ví dụ*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), adenovirut, virut cúm, flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut hỗn bào hô hấp, virut quai bị, virut rota, virut gây bệnh sởi, virut rubella, parvovirut, virut vaccinia, virut HTLV, virut dengue, virut gây bệnh u nhú, virut gây bệnh u nhầy, poliovirut, virut gây bệnh dại, virut JC và virut viêm não arbovirut.

Đối với các xâm nhiễm do nguyên nhân từ virut, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp bằng cách sử dụng đồng thời, trước khi hoặc sau khi sử dụng các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn để điều trị các xâm nhiễm do virut. Các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn này thay đổi phụ thuộc vào loại virut, mặc dù trong hầu hết các trường hợp, sử dụng huyết thanh của người chứa các kháng thể (*ví dụ*, IgA, IgG) đặc hiệu với virut này có thể có hiệu quả.

Một số ví dụ về virut gây bệnh dẫn tới xâm nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm HIV, viêm gan (A, B, hoặc C), virut herpes (*ví dụ*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), adenovirut, virut cúm, flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut hỗn bào hô hấp, virut quai bị, virut rota, virut sởi, virut rubella, parvovirut, virut vaccinia, virut HTLV, virut dengue, virut gây bệnh u nhú, virut gây bệnh u nhầy, poliovirut, virut gây bệnh dại, virut JC, virut viêm não arbovirut, và ebolavirut (*ví dụ*, BDBV, EBOV, RESTV, SUDV và TAFV).

Theo một phương án, xâm nhiễm này là xâm nhiễm cúm. Xâm nhiễm cúm có thể gây ra sốt, ho, đau cơ, đau đầu và mệt mỏi, còn liên quan đến nhiều rối loạn sau xâm nhiễm, chẳng hạn như viêm não, viêm cơ-màng tim ngoài, hội chứng Goodpasture, và hội chứng Reye. Xâm nhiễm cúm cũng ức chế các phòng vệ kháng vi khuẩn bình thường ở phổi, khiến cho việc hồi phục của bệnh nhân cúm có nguy cơ phát triển chứng sưng phổi do vi khuẩn gia tăng. Các protein bề mặt virut cúm cho thấy sự biến đổi kháng nguyên rõ rệt, do đột biến và tái tổ hợp. Do đó, các tế bào lympho T ly giải tế bào là phương tiện chủ yếu của vật chủ để loại trừ virut sau khi xâm nhiễm. Cúm được phân loại thành ba dạng chính: A, B và C. Cúm A độc nhất ở chỗ nó xâm nhiễm người và nhiều động vật khác (*ví dụ,* lợn, ngựa, chim và hải cẩu) và là nguyên nhân chủ yêu gây ra đại dịch cúm. Cũng vậy,

khi tế bào bị xâm nhiễm do hai chủng virut cúm A khác nhau, hệ gen ARN được phân đoạn của hai loại virut gốc này trộn trong quá trình tái bản để tạo ra bản sao lai hóa, tạo ra các chủng dịch bùng phát mới. Cúm B không nhân lên ở động vật và do đó có ít biến thể về gen hơn và cúm C chỉ có kiểu huyết thanh duy nhất.

Liệu pháp điều trị phổ biến nhất là làm giảm các triệu chứng do xâm nhiễm gây ra, trong khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ thực sự quét sạch bệnh xâm nhiễm. Tuy nhiên, các chủng cụ thể (*ví dụ*, cúm A) có thể gây ra tình trạng bệnh nghiêm trọng hơn và tử vong. Cúm A có thể được điều trị cả phòng bệnh và lâm sàng bằng việc sử dụng các amin vòng ức chế amantadin và rimantadin, ức chế sự tái bản của virut. Tuy nhiên, sử dụng lâm sàng của các thuốc này bị giới hạn do tỷ lệ tương đối cao của các phản ứng có hại, phạm vi kháng virut của chúng hẹp (chỉ cúm A), và khuynh hướng khiến virut trở nên kháng thuốc. Việc sử dụng kháng thể IgG huyết thanh với các protein chính bề mặt virut cúm, hemagglutinin và neuraminidaza có thể phòng xâm nhiễm phổi, trong khi IgA niêm mạc được yêu cầu để phòng xâm nhiễm ống hô hấp trên và khí quản. Phương pháp điều trị hiệu quả nhất hiện nay đối với bệnh cúm là sản xuất vacxin sử dụng virut bị bất hoạt bởi formalin hoặc β-propiolacton.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là xâm nhiễm viêm gan, *ví dụ*, xâm nhiễm viêm gan B hoặc xâm nhiễm viêm gan C.

Virut viêm gan B (HB-V) là tác nhân gây bệnh qua đường máu đã biết có nguy cơ xâm nhiễm cao nhất. Nó là nguyên nhân chính của viêm gan và ung thư biểu mô gan cấp tính và mạn tính, cũng như xâm nhiễm mạn tính, kéo dài suốt đời. Sau khi xâm nhiễm, virut tái bản trong các tế bào gan, sau đó còn làm tăng HBsAg bề mặt kháng nguyên. Phát hiện nồng độ dư thừa của HBsAg trong huyết thanh được sử dụng làm phương pháp chuẩn để chẩn đoán xâm nhiễm viêm gan B. Xâm nhiễm cấp tính có thể được trung hòa hoặc nó có thể phát triển thành xâm nhiễm dai dẳng, mạn tính. Các phương pháp điều trị HBV mạn tính hiện nay bao gồm α-intoferon, tăng biểu hiện của kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) nhóm I trên bề mặt tế bào gan, theo cách đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc nhận biết chúng bởi các tế bào lympho T gây độc tế bào. Ngoài ra, các chất tương tự nucleoside ganciclovir, famciclovir và lamivudin cũng đã cho thấy một số tác động hiệu quả trong điều trị xâm nhiễm HBV trong các thử nghiệm lâm sàng. Các biện pháp điều trị HBV bổ

sung bao gồm a-intơferon peg hóa, adenfovir peg hóa, entecavir peg hóa và telbivudin peg hóa. Trong khi tính sinh miễn dịch bị động có thể được mang lại qua việc sử dụng lần đầu các kháng thể huyết thanh kháng HBsAg, sản xuất vacxin bằng HBsAg tái tổ hợp hoặc HBsAg bất hoạt cũng mang lại tính kháng lại xâm nhiễm. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với các biện pháp điều trị xâm nhiễm viêm gan B thông thường để có lợi ích điều trị bệnh.

Xâm nhiễm virut viêm gan C (HC-V) có thể dẫn đến dạng viêm gan mạn tính, gây chai-xơ gan. Trong khi các triệu chứng giống với xâm nhiễm do virut viêm gan B, để phân biệt ngược lại với HB-V, các vật chủ bị xâm nhiễm có thể là không có triệu chứng trong 10-20 năm. Phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng khi là liệu pháp điều trị đơn, hoặc kết hợp với chăm sóc xâm nhiễm do virut viêm gan C chuẩn. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng với một hoặc nhiều gồm Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), cộng ribavirin hoặc intơferon peg hóa. Mặc dù phác đồ điều trị bao gồm Incivek (telaprevir) hoặc Victrelis (boceprevir) cộng ribavirin và intơferon peg hóa cũng được cấp phép, chúng liên quan đến các tác dụng phụ gia tăng và thời gian điều trị dài hơn và do đó không được xem xét là phác đồ điều trị được ưu tiên.

Phương pháp điều trị xâm nhiễm HC-V thông thường bao gồm việc sử dụng tổ hợp của α-intơferon và ribavirin. Liệu pháp điều trị xâm nhiễm HC-V có tiềm năng hứa hẹn là chất ức chế proteaza telaprevir (VX-960). Các biện pháp điều trị bổ sung bao gồm: kháng thể kháng PD-1 (MDX-1106, Medarex), bavituximab (kháng thể gắn với phosphatidylserin phospholipit anion theo phương thức phụ thuộc B2-glycoprotein I, Peregrine Pharmaceuticals), kháng thể kháng protein vỏ virut E2 HPV (*ví dụ*, ATL 6865−Ab68+Ab65, XTL Pharmaceuticals) và Civacir® (phân tử globulin miễn dịch đa dòng của người kháng HCV). Các kháng thể kháng PD-L1 theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều trong số các biện pahps điều trị xâm nhiễm viêm gan C để có lợi ích điều trị bệnh. Chất ức chế proteaza, chất ức chế polymeaza và chất ức chế NS5A có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3 để điều trị đặc hiệu xâm nhiễm viêm gan C bao gồm các chất ức chế được mô tả trong US 2013/0045202, được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut sởi. Sau thời gian ủ bệnh 9-11 ngày, vật chủ bị xâm nhiễm bởi virut sởi sẽ xuất hiện triệu chứng sốt, ho, sổ mũi và bệnh viêm kết mạc. Trong vòng 1-2 ngày, phát ban đỏ sần xuất hiện, nhanh chóng lan ra toàn cơ thể. Vì xâm nhiễm còn ứng chế tính sinh miễn dịch tế bào, vật chủ có nguy cơ cao mắc bội nhiễm vi khuẩn, bao gồm viêm tai giữa, viêm phổi và viêm não tủy sau xâm nhiễm. Xâm nhiễm cấp tính liên quan đến tình trạng bệnh nghiêm trọng và tử vong, đặc biệt ở thanh thiếu niên suy dinh dưỡng.

Điều trị sởi bao gồm sử dụng bị động tập hợp IgG của người, có thể ngăn xâm nhiễm ở các đối tượng không miễn dịch, thậm chí cho phơi nhiễm sau một tuần. Tuy nhiên trước khi có miễn dịch suốt đời, virut giảm độc là phương pháp phòng và điều trị bệnh hiệu quả nhất ở hơn 95% đối tượng miễn dịch hóa. Do có một serotyp của virut này, xâm nhiễm hoặc sinh miễn dịch một lần đặc trưng là kết quả bảo vệ trong suốt đời sống với xâm nhiễm lần sau.

Ở một tỷ lệ nhỏ các vật chủ bị xâm nhiễm, virut sởi có thể phát triển thành SSPE, là một rối loạn về thần kinh tiến triển mạn tính do xâm nhiễm dai dẳng ở hệ thần kinh trung ương. SSPE do các biến thể vô tính của virut sởi có những sai hỏng cản trở sự nảy chồi và lắp ghép hạt virut. Đối với các bệnh nhân này, tái hoạt hóa tế bào T bằng các phân tử kháng thể kháng TIM-3 từ đó tạo điều kiện thuận lợi thanh thải virut được mong muốn.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là HIV. HIV tấn công các tế bào $CD4^+$, bao gồm các tế bào lympho T, tế bào đơn nhân-đại thực bào, các tế bào đuôi gai nang và tế bào Langerhan, và các tế bào cảm ứng/trợ giúp $CD4^+$ bị kiệt quệ. Kết quả là, vật chủ yêu cầu thu được sự sai hỏng nghiêm trọng trong quá trình sinh miễn dịch trung gian với tế bào. Xâm nhiễm do HIV gây bệnh AIDS ở ít nhất 50% cá thể, và được truyền qua sự tiếp xúc tình dục, sử dụng máu hoặc các sản phẩm của máu bị nhiễm, thụ tinh nhân tạo dung tinh dịch bị xâm nhiễm, tiếp xúc với đầu kim tiêm hoặc ống tiêm chứa máu và truyền từ mẹ bị nhiễm sang con trong khi sinh.

Vật chủ nhiễm HIV có thể không có triệu chứng, hoặc có thể xuất hiện tình trạng bệnh cấp tính tương tự với tăng bạch cầu đơn nhân - sốt, đau đầu, đau họng, mệt mỏi và phát ban. Các triệu chứng có thể diễn tiến đến mất chức năng miễn dịch tiến triển, bao gồm sốt dai dẳng, ra mồ hôi đêm, sút cân, tiêu chảy không rõ nguyên nhân, bị chàm, bệnh vảy

nến, viêm da dầu, zona thần kinh, candida miệng và bạch sản miệng. Các xâm nhiễm cơ hội ở vật chủ chứa ký sinh trùng thường ở các bệnh nhân có xâm nhiễm phát triển thành AIDS.

Điều trị HIV bao gồm các liệu pháp chống virut bao gồm các chất tương tự, nucleoside zidovudine (AST) một mình hoặc kết hợp với didanosin hoặc zalxitabin, dideoxyinosin, dideoxyxytidin, lamidvudin, stavudin; chất ức chế phiên mã ngược chẳng hạn như delavirdin, nevirapin, loviride, và chất ức chế proteinaza chẳng hạn như saquinavir, ritonavir, indinavir và nelfinavir. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với các điều trị xâm nhiễm HIV thông thường HIV để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là Cytomegalovirut (CMV). Xâm nhiễm CMV thường liên quan đến xâm nhiễm tái phát, xâm nhiễm tiềm tàng và xâm nhiễm dai dẳng. CMV xâm nhiễm và duy trì pha tiềm tàng trong bạch cầu đơn nhân và tế bào gốc bạch cầu đơn nhân-bạch cầu hạt. Các triệu chứng lâm sàng của CMV bao gồm các triệu chứng như tăng bạch cầu đơn nhân (*tức là*, sốt, các tuyến về nuốt, mệt mỏi), và xu hướng hình thành phát ban trên da dị ứng với chất kháng sinh. Virut được nhân lên bằng cách tiếp xúc trực tiếp. Virut tăng trong nước tiểu, nước bọt, tinh dịch và với mức độ nhỏ hơn trong các dịch cơ thể khác. Truyền nhiễm cũng có thể xuất hiện từ mẹ bị nhiễm sang bào thai hoặc trẻ sơ sinh và bằng truyền máu và ghép tạng. Xâm nhiễm CMV dẫn đến suy giảm chung miễn dịch tế bào, đặc điểm bởi các đáp ứng tạo phôi với các mitogen không đặc hiệu và kháng nguyên CMV cụ thể bị suy giảm, khả năng gây độc tế bào và gia tăng tế bào lympho CD8 số của các tế bào lympho $CD4^+$ giảm.

Điều trị xâm nhiễm CMV bao gồm ganciclovir, foscarnet và cidovir kháng virut, nhưng các thuốc này đặc trưng là chỉ được kê cho các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với biện pháp thông thường điều trị xâm nhiễm của cytomegalovirut để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut Epstein-Barr (EBV). EBV có thể thiết lập các xâm nhiễm tiềm tàng và dai dẳng và chủ yếu là tấn công tế bào can B. Xâm nhiễm do EBV dẫn đến tình trạng lâm sàng tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm khuẩn, bao gồm sốt, đau họng, thường với dịch tiết, bệnh lý hạch lympho và sưng lá lách phổ biến. Viêm gan cũng có mặt, có thể phát triển thành bệnh vàng da.

Trong khi các biện pháp điều trị đặc trưng đối với xâm nhiễm EBV là làm thuyên giảm các triệu chứng, EBV liên quan đến sự phát triển của các bệnh ung thư cụ thể chẳng hạn như u lympho Burkitt và bệnh ung thư mũi-họng-hầu. Do đó, sự thanh thảo xâm nhiễm do virut trước khi có những biến chứng này sẽ mang lại lợi ích lớn. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với những điều trị thông thường đối với xâm nhiễm do virut Epstein-Barr để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut Herpes simplex (HSV). HSV được truyền do tiếp xúc trực tiếp với vật chủ bị nhiễm. Xâm nhiễm trực tiếp có thể không có triệu chứng, nhưng đặc trưng là gây ra các nốt mụn rộp chứa các hạt virut xâm nhiễm. Bệnh này biểu hiện theo các chu kỳ khoảng thời gian hoạt động của bệnh, trong đó các tổn thương xuất hiện và biến mất theo xâm nhiễm tiềm tàng do virut hạch thần kinh đối với các lần phát bênh sau đó. Các tổn thương có thể ở trên mặt, cơ quan sinh dục, mắt và/hoặc tay. Trong một số trường hợp, xâm nhiễm có thể gây viêm não.

Điều trị xâm nhiễm do herpes được định hướng chủ yếu để giải quyết các lần phát bệnh có triệu chứng, và bao gồm các thuốc kháng virut toàn cơ thể chẳng hạn như: axyclovir (*ví dụ*, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir, và các dược phẩm tại chỗ chẳng hạn như docosanol (Abreva®), tromantadine và zilactin. Sự thanh thải các xâm nhiễm herpes tiềm tàng sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với những điều trị thông thường đối với xâm nhiễm do virut herpes để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut gây ung thư tế bào bạch cầu lympho T ở người (HTLV-1, HTLV-2). HTLV được truyền qua tiếp xúc tình dục, cho con bú hoặc phơi nhiễm với máu bị nhiễm. Virut hoạt hóa tập hợp nhỏ các tế bào T_H được gọi là các tế bào Th1, dẫn đến sự tăng sinh quá mức và sản xuất quá mức xytokin do Th1 (*ví dụ*, IFN-γ và TNF-α). Điều này tiếp đó dẫn đến sự ức chế các tế bào lympho Th2 và giảm sản xuất xytokin Th2 (*ví dụ*, IL-4, IL-5, IL-10 và IL-13), gây ra sự giảm khả năng có vật chủ bị nhiễm tạo ra đáp ứng miễn dịch thích hợp với các sinh vật đang xâm lần yêu cầu đáp ứng phụ thuộc Th2 để thanh thải (*ví dụ*, xâm nhiễm ký sinh, sản xuất kháng thể dịch thể và kháng thể niêm mạc).

Xâm nhiễm HTLV có thể dẫn đến các xâm nhiễm cơ hội gây giãn phế quản, viêm da và bội nhiễm do *Staphylococcus* spp. và *Strongyloides* spp. dẫn đến tử vong do chứng nhiễm trùng đa vi sinh vật. Xâm nhiễm HTLV còn có thể dẫn trực tiếp đến bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành và tiến triển bệnh khử myelin neuron vận động trên được biết là HAM/TSP. Sự thanh thải các xâm nhiễm HTLV tiềm tàng sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với những điều trị thông thường đối với xâm nhiễm do HTLV để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut papilloma ở người (HPV). HPV chủ yếu ảnh hưởng đến các tế bào keratin và xảy ra ở hai dạng: trên da và bộ phận sinh dục. Sự truyền nhiễm được tin là xảy ra qua việc tiếp xúc trực tiếp và/hoặc hoạt động tình dục. Xâm nhiễm HPV trên cơ quan sinh dục và trên da, có thể dẫn đến mụn cóc và xâm nhiễm tiềm tàng và đôi khi xâm nhiễm tái phát, được kiểm soát bởi miễn dịch của vật chủ kiểm soát các triệu chứng và ngăn chặn sự xuất hiện của mụn cóc, nhưng để lại cho vật chủ khả năng truyền xâm nhiễm cho người khác.

Xâm nhiễm do HPV còn có thể dẫn đến một số bệnh ung thư cụ thể, chẳng hạn như ung thư cổ tử cung, ung thư hậu môn, ung thư âm đạo, ung thư dương vật và ung thư hầu-họng. Hiện chưa có cách chữa khỏi đã biết đối với xâm nhiễm HPV, nhưng phương pháp điều trị hiện này là sử dụng tại chỗ Imiquimod, kích thích hệ thống miễn dịch tấn công các khu vực chịu ảnh hưởng. Sự thanh thải các xâm nhiễm HPV tiềm tàng sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với những điều trị thông thường đối với xâm nhiễm do HPV để có lợi ích điều trị.

Theo một phương án khác, xâm nhiễm này là virut Ebola (EBOV). EBOV là một trong năm virut đã biết thuộc chi Ebolavirus. EBOV gây ra sốt xuất huyết nghiêm trọng và thường dẫn đến tử vong ở người và động vật có vú, được biết đến là bệnh do virut Ebola (EVD). Truyền nhiễm xảy ra thông qua sự tiếp xúc với mẫu máu, chất thải, cơ quan, hoặc các dịch cơ thể khác của người bị nhiễm. Hiện nay, chưa có vacxin hoặc phương pháp điều trị đã được chứng minh.

Xâm nhiễm do vi khuẩn

Vi khuẩn bao gồm cả vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương. Ví dụ về vi khuẩn Gram dương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài Pasteurella, các loài Staphylococci, và các loài Streptococcus. Ví dụ về vi khuẩn Gram âm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Escherichia coli, các loài Pseudomonas, và các loài Salmonella. Ví dụ cụ thể về vi khuẩn xâm nhiễm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: Helicobacter pyloris, Borrelia burgdorferi, Legionella pneumophilia, Mycobacteria spp. (*ví dụ*, M. tuberculosis, M. avium, M. intracellulare, M. kansasii, M. gordonae), Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, Streptococcus pyogenes (Streptococcus nhóm A), Streptococcus agalactiae (Streptococcus nhóm B), Streptococcus (nhóm viridans), Streptococcus faecalis, Streptococcus bovis, Streptococcus (anaerobic spp.), Streptococcus pneumoniae, Campylobacter spp. gây bệnh, Enterococcus spp., Haemophilus cúme, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium spp., Erysipelothrix rhusiopathiae, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Pasturella multocida, Bacteroides spp., Fusobacterium nucleatum, Streptobacillus moniliformis, Treponema pallidum, Treponema pertenue, Leptospira, Mycobacterium leprae, Rickettsia, và Actinomyces israelii. Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh dẫn đến các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp ở đây bao gồm chlamydia, vi khuẩn rickettsial, mycobacteria, staphylococci, streptococci, pneumonococci, meningococci và conococci, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, diphtheria, salmonella, bacilli, cholera, tetanus, botulism, anthrax, plague, leptospirosis, và vi khuẩn gây bệnh Lymes.

Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh dẫn đến các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm syphilis, *chlamydia*, *rickettsial vi khuẩn*, *mycovi khuẩn*, *staphylococci*, *streptococci*, *pneumonococci*, *meningococci và conococci*, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *legionella, diphtheria, salmonella, bacilli*, *cholera, tetanus*, *botulism*, *anthrax*, *plague, leptospirosis*, và vi khuẩn gây bệnh Lymes. Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức điều trị hiện có cho các bệnh xâm nhiễm đã nêu. Ví dụ, các chất điều trị syphilis bao gồm penixilin (*ví dụ*, penixilin G.), tetraxyclin, doxyxyclin, ceftriaxon và azithromyxin.

Bệnh Lyme, do *Borrelia burgdorferi* gây ra được truyền sang người qua các vết cắn của ve. Biểu hiện ban đầu của bệnh là phát ban cục bộ, tiếp theo là các triệu chứng giống như cúm bao gồm mệt mỏi, sốt, nhức đầu, đau cứng cổ và đau khớp. Các biểu hiện sau đó có thể bao gồm viêm khớp chạy và viêm đa khớp, liên quan đến thần kinh và tim với liệt dây thần kinh sọ não và bệnh rễ thần kinh, viêm cơ tim và loạn nhịp tim. Một số trường hợp bệnh Lyme trở nên dai dẳng, gây những tổn thương không thể đảo ngược tương tự bệnh giang mai thời kỳ 3. Các liệu pháp điều trị hiện có cho Lyme bao gồm chủ yếu là sử dụng kháng sinh. Các chủng kháng thuốc kháng sinh có thể được xử lý bằng hyđroxycloquin hoặc methotrexat. Bệnh nhân kháng kháng sinh với đau thần kinh có thể được điều trị bằng gabapentin. Minoxyclin có thể hữu ích trong bệnh Lyme giai đoạn mạn tính/muộn với biểu hiện bệnh thần kinh hoặc các biểu hiện viêm khác.

Các dạng khác của borreliois, chẳng hạn như các dạng thu được từ *B. recurentis, B. hermsii, B. turicatae, B. parikeri., B. hispanica, B. duttonii* và *B. persica*, cũng như leptospirosis (*Ví dụ, L. interrogans*), đặc trưng là dung giải tự nhiên trừ phi hàm lượng trong mẫu máu đạt đến nồng độ gây tắc nghẽn nội gan.

Nấm và ký sinh trùng

Ví dụ về nấm bao gồm: *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida* spp. khác, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Chlamydia trachomatis*, *Nocardia* spp., *Pneumocystis carinii*. Một số ví dụ về nấm gây bệnh gây ra các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng phương pháp ở đây bao gồm *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, v.v.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, v.v.), *Genus Mucorales* (mucor, absidia, rhizophus), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma capsulatum*.

Ký sinh trùng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở mẫu máu và/hoặc mẫu mô mang ký sinh trùng chẳng hạn như *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, Leishmania nhiệt đới, *Leishmania* spp., *Leishmania braziliensis*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, và *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma gambiense* và *Trypanosoma*

rhodesiense (bệnh ngủ châu Phi), *Trypanosoma cruzi* (bệnh Chagas), và *Toxoplasma gondii*, giun dẹp, giun tròn. Một số ví dụ về ký sinh trùng gây bệnh gây ra các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng phương pháp ở đây bao gồm *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleriafowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lambia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, và *Nippostrongylus brasiliensis*.

Một số ví dụ về nấm gây bệnh gây ra các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm *Candida* (*albicans, krusei, glabrata, tropicalis, v.v.*), *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* (*fumigatus, niger, v.v.*), *Chi Mucorales* (*mucor, absidia, rhizophus*), *Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis* và *Histoplasma capsulatum*.

Một số ví dụ về ký sinh trùng gây bệnh gây ra các bệnh xâm nhiễm có thể điều trị được bằng các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm *Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi,* và *Nippostrongylus brasiliensis*.

Theo một số phương án, bệnh xâm nhiễm được chọn từ viêm gan (*ví dụ*, nhiễm viêm gan C), hoặc chứng nhiễm trùng.

Trong tất cả các phương pháp nêu trên, liệu pháp điều trị bằng phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được kết hợp với các dạng khác của liệu pháp miễn dịch chẳng hạn như điều trị xytokin (*ví dụ*, các in-tơ-fe-ron, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), hoặc liệu pháp dùng kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, khiến sự trình diện kháng nguyên khối u được tăng cường (xem, ví dụ, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123).

Các phương pháp sử dụng các phân tử kháng thể khác nhau này đã được biết trong lĩnh vực này và được mô tả dưới đây. Liều dùng thích hợp của các phân tử kháng thể được sửu dụng sẽ phụ thuộc vào tuổi cà cân nặng của đối tượng và thuộc cụ thể được sử dụng.

Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng làm chất cạnh tranh để gắn phối tử để ức chế hoặc giảm tương tác không mong muốn.

Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng một mình hoặc liên hợp với chất thứ hai, *ví dụ*, dược chất gây độc tế bào, đồng vị phóng xạ, hoặc protein, *ví dụ*, protein độc tố hoặc protein virut. Phương pháp này bao gồm: sử dụng phân tử kháng thể, một mình hoặc liên hợp với dược chất gây độc tế bào, cho đối tượng đòi hỏi việc điều trị này. Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng để vận chuyển nhiều chất điều trị khác nhau, *ví dụ*, gốc gây độc tế bào, *ví dụ*, dược chất có hoạt tính điều trị, đồng vị phóng xạ, các phân tử có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc các protein sinh học (*ví dụ*, các chất độc là protein) hoặc các hạt (*ví dụ*, hạt virut tái tổ hợp, *ví dụ*; qua protein có vỏ của virut), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Liệu pháp điều trị kết hợp bổ sung

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị khác. Ví dụ, các liệu pháp điều trị kết hợp này có thể bao gồm phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bào chế đồng thời với, và/hoặc được sử dụng đồng thời với, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, *ví dụ*, một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư, chất gây độc tế bào hoặc kìm hãm tế bào, ức chế sản xuất hormon, vacxin, và/hoặc các liệu pháp miễn dịch khác. Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể được dùng kết hợp với các phương thức điều trị khác, bao gồm phẫu thuật, chiếu xạ, phẫu thuật lạnh, và/hoặc điều trị bằng nhiệt. Các liệu pháp điều trị kết hợp này có thể thuận lợi là sử dụng liều lượng thấp hơn các chất điều trị được sử dụng, do đó tránh tính gây độc hoặc các biến chứng có thể liên quan đến nhiều liệu pháp điều trị đơn lẻ khác nhau.

Được sử dụng "kết hợp", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là hai (hoặc nhiều hơn) biện pháp điều trị khác nhau được cung cấp cho đối tượng trong suốt quá trình mắc rối loạn của đối tượng, *ví dụ*, hai hoặc nhiều biện pháp điều trị được cung cấp sau khi đối tượng được chẩn đoán mắc rối loạn và trước khi rối loạn được chữa khỏi hoặc bị loại bỏ. Theo một số phương án, việc cung cấp một biện pháp điều trị vẫn xảy ra khi việc cung cấp biện pháp thứ hai bắt đầu, vì thế có sự gối chồng. Điều này đôi khi được đề cập đến trong bản mô tả là "đồng thời" hoặc "cung cấp đồng thời". Theo các phương án khác, việc cung cấp một biện pháp điều trị kết thúc trước khi việc cung cấp biện pháp điều trị khác bắt đầu.

Theo một số phương án của một trong hai trường hợp này, việc điều trị hiệu quả hơn do sử dụng kết hợp. Ví dụ, biện pháp điều trị thứ hai hiệu quả hơn, *ví dụ*, tác động tương đương quan sát thấy với việc điều trị thứ hai ít hơn, hoặc việc điều trị thứ hai giảm các triệu chứng đến mức độ cao hơn, so với tác động quan sát thấy nếu việc điều trị thứu hai được sử dụng khi vắng mặt việc điều trị thứ nhất, hoặc tình cảnh tương tự được quan sát thấy với việc điều trị thứ nhất. Theo một số phương án, cung cấp sao cho việc giảm triệu chứng, hoặc tham số khác liên quan đến rối loạn này là lớn hơn cái sẽ được quan sát với một biện pháp điều trị được cung cấp khi vắng mặt biện pháp còn lại. Tác động của hai biện pháp điều trị này có thể thêm một phần, thêm toàn bộ, hoặc thêm nhiều hơn. Việc cung cấp có thể sao cho tác động của việc điều trị thứ nhất được cung cấp vẫn có thể phát hiện được khi việc điều trị thứ hai được cung cấp.

Các phân tử kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều phương thức hiện có để điều trị ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: phẫu thuật; xạ trị (*ví dụ*, trị liệu chiếu tia bên ngoài mà liên quan đến xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u trong đó trường chiếu xạ được thiết kế.

Theo các khía cạnh cụ thể, kháng thể kháng TIM-3 được sử dụng đồng thời với chất thứ hai hoạt động trên TIM-3 hoặc hoặc một yếu tố khác của con đường TIM-3.

Theo một số phương án, ví dụ, khi điều trị bệnh xâm nhiễm, kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, ví dụ, chất kháng sinh, chất kháng virut, hoặc chất kháng nấm.

Theo một số phương án, ví dụ, khi điều trị bệnh Crohn, kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, ví dụ, thuốc kháng viêm chẳng hạn như axit 5-aminosalixylic (5-ASA), prednison, hoặc hyđrocortison; các chất tương tự purin chẳng hạn như azathioprin; chất chống chuyển hóa chẳng hạn như methotrexat; chất ức chế TNF-alpha, ví dụ, kháng thể đơn dòng với yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-α), ví dụ, infliximab, adalimumab, hoặc certolizumab; hoặc chất ức chế integrin, ví dụ, kháng thể đơn dòng với alpha-4-integrin, ví dụ, natalizumab.

Theo một số phương án, ví dụ, khi điều trị chứng đa xơ cứng, kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, ví dụ, intơferon chẳng hạn như intơferon beta-1a, intơferon beta-1b, chất tương tự intơferon, chất trùng hợp axit amin ngẫu nhiên chẳng hạn

như glatiram axetat; chất ức chế topoisomeraza typ II chẳng hạn như mitoxantron; chất ức chế integrin, ví dụ, kháng thể đơn dòng với alpha-4-integrin, ví dụ, natalizumab; chất điều biến thụ thể sphingosin 1-phosphat, ví dụ, fingolimod; chất ức chế tổng hợp pyrimidin, ví dụ, chất ức chế dihyđroorotat dehyđrogenaza chẳng hạn như teriflunomit; và các chất điều biến miễn dịch khác chẳng hạn như dimetyl fumarat.

Theo một số phương án, ví dụ, khi điều trị chứng nhiễm trùng, kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, ví dụ chất kháng sinh; chất làm tăng huyết áp chẳng hạn như norepinephrin hoặc dopamin; steroit; Protein C được hoạt hóa tái tổ hợp (drotrecogin alpha); các dịch lỏng trong tĩnh mạch; và chất thông khí.

Theo một số phương án, *ví dụ*, khi điều trị SIRS (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống) kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, *ví dụ* chất kháng sinh; steroit; chất chống oxi hóa; hoặc các dịch lỏng trong tĩnh mạch.

Theo một số phương án, *ví dụ*, khi điều trị bệnh viêm cầu thận, kháng thể kháng TIM-3 có thể được đồng sử dụng với, *ví dụ*, steroit; tác nhân alkyl hóa chẳng hạn như xyclophosphamit; hoặc chất tương tự purin chẳng hạn như azathioprin.

Các tổ hợp của TIM-3 các phân tử kháng thể với một hoặc nhiều chất điều trị thứ hai được đề xuất ở đây. Nhiều tổ hợp trong phần này hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, nhưng các dấu hiệu khác cũng được mô tả. Phần này tập trung vào các tổ hợp của các phân tử kháng thể kháng TIM-3, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, phân tử kháng thể kháng PD-1, phân tử kháng thể kháng LAG-3, hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), với một hoặc nhiều chất được mô tả trong bảng 6. Trong các tổ hợp sau đây, theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3 bao gồm (i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin của VHCDR2 SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 30, hoặc SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin của VHCDR3 SEQ ID NO: 5; và (ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin của VLCDR1 SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin của VLCDR2 SEQ ID NO: 7 hoặc SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin của VLCDR3 SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 14.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PKC, Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PKC được mô tả trong bảng 6, hoặc trong công bố được trích lại trong bảng 6, *ví dụ*, trong hàng A1 của Bảng 6. Theo một phương án, chất ức chế PKC là Sotrastaurin (Hợp chất A1) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2005/039549. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u hắc tố, u lympho không Hodgkin, bệnh viêm ruột, thải ghép, rối loạn về mắt, hoặc bệnh vảy nến.

Theo các phương án cụ thể, Sotrastaurin (Hợp chất A1) được dùng ở liều là khoảng 20 đến 600mg, *ví dụ,* khoảng 200 đến khoảng 600mg, khoảng 50mg đến khoảng 450mg, khoảng 100mg đến 400mg, khoảng 150mg đến 350mg, hoặc khoảng 200mg đến 300mg, *ví dụ,* khoảng 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, hoặc 600mg. Lịch trình liều có thể thay đổi từ, *ví dụ,* cách ngày đến hằng ngày, hai hoặc ba lần/ngày.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCR-ABL, TASIGNA (Hợp chất A2, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL là TASIGNA, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2004/005281. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với TASIGNA (Hợp chất A2), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh bạch cầu tế bào lympho, bệnh Parkinson, bệnh ung thư về thần kinh, u hắc tố, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh bạch cầu dạng tủy, bệnh ung thư đầu và cổ, hoặc huyết áp phổi cao.

Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL hoặc TASIGNA được dùng ở liều là khoảng 300mg (*ví dụ*, 2 lần/ngày, *ví dụ*, đối với CML-CP Ph+ mới được chẩn đoán), hoặc

khoảng 400mg, *ví dụ*, 2 lần/ngày, *ví dụ*, để kháng hoặc không dung nạp CML-CP Ph+ và CML-AP Ph+). Chất ức chế BCR-ABL hoặc hợp chất A2 được dùng ở liều là khoảng 300-400mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HSP90, chẳng hạn như 5-(2,4-dihyđroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế HSP90 là 5-(2,4-dihyđroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 5-(2,4-dihyđroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, khối u rắn, hoặc rối loạn tạo máu.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K và/hoặc chất ức chế mTOR, Dactolisib (Hợp chất A4) hoặc 8-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihyđro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2006/122806, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K và/hoặc chất ức chế mTOR là Dactolisib (Hợp chất A4), 8-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihyđro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2006/122806. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Dactolisib (Hợp chất A4), 8-(6-metoxy-

pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihyđro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2006/122806 , để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu (*ví dụ*, bệnh bạch cầu tế bào lympho), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư thận, khối u rắn, hoặc bệnh ung thư gan.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR, 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(6-((4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metylurea (Hợp chất A5) hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,552,002, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(6-((4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metylurea (Hợp chất A5) hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,552,002. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A5, hoặc hợp chất như được mô tả trong US 8,552,002, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, bệnh ung thư máu, hoặc khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế FGFR hoặc 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(6-((4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metylurea (Hợp chất A5) được dùng ở liều là khoảng 100-125 mg (*ví dụ*, /ngày), *ví dụ*, khoảng 100mg hoặc khoảng 125 mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K này là Buparlisib (Hợp chất A6) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/084786. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn chẳng hạn như, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư

phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến nội tiết, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư buồng trứng, u hắc tố, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hệ sinh sản của phụ nữ, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình, khối u rắn, u lympho không Hodgkin, rối loạn tạo máu, hoặc bệnh ung thư đầu và cổ.

Theo một phương án, chất ức chế PI3K hoặc Buparlisib (Hợp chất A6) được dùng ở liều là khoảng 100mg (ví dụ, /ngày).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR, 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/141386 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/141386. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7). Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit(Hợp chất A7), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/141386, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư đặc trưng bởi hình thành mạch mới.

Theo một phương án, chất ức chế FGFR hoặc 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7) được dùng ở liều là ví dụ, từ xấp xỉ 3mg đến xấp xỉ 5g, tốt hơn nữa là từ xấp xỉ 10mg đến xấp xỉ 1,5g/người/ngày, tùy ý là được chia thành 1 đến 3 liều dùng riêng mà có thể, ví dụ, có cùng kích thước liều.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, (S)-N1-(4-metyl-5-

(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2010/029082 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K này là (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2010/029082. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2010/029082, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, khối u rắn, và bệnh ung thư đầu và cổ.

Theo một phương án, chất ức chế PI3K hoặc (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) được dùng ở liều là khoảng 150-300, 200-300, 200-400, hoặc 300-400mg (ví dụ, /ngày), ví dụ, khoảng 200, 300, hoặc 400mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế cytochrome P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/149755, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế cytochrome P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17) là hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/149755. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/149755, để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HDM2, (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihyđroisoquinolin-3(4H)-on(Hợp chất A10) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/076786 để điều trị rối loạn, ví dụ,

rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, chất ức chế HDM2 là (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihyđroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/076786. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihyđroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/076786, để điều trị rối loạn chẳng hạn như khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế HDM2 hoặc (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihyđroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10) được dùng ở liều là khoảng 400 đến 700mg, ví dụ, được sử dụng 3 lần/tuần, 2 tuần sử dung và 1 tuần nghỉ. Theo một số phương án, liều dùng là khoảng 400, 500, 600, hoặc 700mg; khoảng 400-500, 500-600, hoặc 600-700mg, ví dụ, được sử dụng 3 lần/tuần.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất chelat hóa sắt, Deferasirox (còn được biết là EXJADE; Hợp chất A11), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 1997/049395 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất chelat hóa sắt là Deferasirox hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 1997/049395. Theo một phương án, chất chelat hóa sắt là Deferasirox (Hợp chất A11). Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Deferasirox (Hợp chất A11), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 1997/049395, để điều trị quá tải sắt, chứng thừa sắt, hoặc chứng loạn sản tủy.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế aromataza, Letrozol (còn được biết là FEMARA; Hợp chất A12), hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 4,978,672 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế

aromataza là Letrozol (Hợp chất A12) hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 4,978,672. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Letrozol (Hợp chất A12), hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 4,978,672, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư mô liên kết cơ trơn, bệnh ung thư nội mạc, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hệ sinh sản của phụ nữ, hoặc chứng thiếu hụt hormon.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, ví dụ, chất ức chế PI3K-pan, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hyđroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/124826 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K này là (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hyđroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/124826. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hyđroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/124826, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc khối u rắn ở giai đoạn muộn.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế p53 và/hoặc tương tác p53/Mdm2, (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihyđropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihyđropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on (Hợp chất A14), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/111105 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế p53 và/hoặc tương tác p53/Mdm2 là (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihyđropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihyđropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on (Hợp chất A14) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/111105. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihyđropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-

dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihyđropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on (Hợp chất A14), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/111105, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư mô liên kết mô mềm.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hyđroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2005/073224 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế tyrosin kinaza CSF-1Rlà 4-((2-(((1R,2R)-2-hyđroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2005/073224. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, được sử dụng kết hợp với 4-((2-(((1R,2R)-2-hyđroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2005/073224, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất cảm ứng tế bào chết theo chương trình và/hoặc chất ức chế hình thành mạch mới, chẳng hạn như Imatinib mesylat (còn được biết là GLEEVEC; Hợp chất A16) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO1999/003854 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả. Theo một phương án, chất cảm ứng tế bào chết theo chương trình và/hoặc chất ức chế hình thành mạch mới là Imatinib mesylat (Hợp chất A16) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO1999/003854. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Imatinib mesylat (Hợp chất A16), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO1999/003854, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho, bệnh ung thư dạ dày, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình, bệnh ung thư

gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh hen, chứng đa xơ cứng, di ứng, chứng mất trí Alzheimer, teo cơ xơ cứng cột bên, hoặc chứng viêm khớp dạng thấp.

Theo các phương án cụ thể, Imatinib mesylat (Hợp chất A16) được dùng ở liều là khoảng 100 đến 1000mg, ví dụ, khoảng 200mg đến 800mg, khoảng 300mg đến 700mg, hoặc khoảng 400mg đến 600mg, ví dụ, khoảng 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, hoặc 700mg. Lịch trình liều có thể thay đổi từ, ví dụ, cách ngày đến hằng ngày, hai hoặc ba lần/ngày. Theo một phương án, Imatinib mesylat được dùng ở liều qua đường miệng từ khoảng 100mg đến 600mg/ngày, ví dụ, khoảng 100mg, 200mg, 260mg, 300mg, 400mg, hoặc 600mg/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihyđro clorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK là 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihyđro clorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihyđro clorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư trực tràng-ruột, bệnh bạch cầu dòng tủy, bệnh ung thư về máu, bệnh tự miễn, u lympho không Hodgkin, hoặc chứng tăng tiểu cầu.

Theo một phương án, chất ức chế JAK hoặc 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihyđro clorua của nó được dùng ở liều là khoảng 400-600mg (ví dụ, /ngày), ví dụ, khoảng 400, 500, hoặc 600mg, hoặc khoảng 400-500 hoặc 500-600mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, Ruxolitinib

Phosphat (còn được biết là JAKAFI; Hợp chất A18) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK là Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu tế bào lympho, bệnh đa u tủy, u lympho, bệnh ung thư phổi, bệnh bạch cầu, chứng suy mòn, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, chứng viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh bạch cầu dạng tủy, bệnh ung thư máu, bệnh tự miễn, u lympho không Hodgkin, hoặc chứng tăng tiểu cầu.

Theo một phương án, chất ức chế JAK hoặc Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18) được dùng ở liều là khoảng 15-25 mg, *ví dụ*, 2 lần/ngày. Theo một số phương án, liều dùng khoảng 15, 20, hoặc 25mg, hoặc khoảng 15-20 hoặc 20-25mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế deaxetylaza (DAC), Panobinostat (Hợp chất A19), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/072493 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế DAC là Panobinostat (Hợp chất A19) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/072493. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Panobinostat (Hợp chất A19), hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/072493, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư vùng ngực/hô hấp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến nội tiết, u lympho, bệnh ung thư về thần kinh, bệnh bạch cầu, HIV/AIDS, rối loạn tự miễn, thải ghép, bệnh ung thư dạ dày, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình, bệnh bạch cầu dạng tủy, bệnh ung thư máu, bệnh ung thư thận, u lympho không Hodgkin, bệnh ung thư đầu và cổ, rối loạn tạo máu, hoặc bệnh ung thư gan.

Theo một phương án, chất ức chế DAC hoặc Panobinostat (Hợp chất A19) được dùng ở liều là khoảng 20mg (*ví dụ*, /ngày).

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều gồm cytochrom P450 (*ví dụ*, 11B2), aldosteron hoặc hình thành mạch mới, Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2007/024945 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế một hoặc nhiều gồm cytochrom P450 (*ví dụ*, 11B2), aldosteron hoặc hình thành mạch mới là Osilodrostat (Hợp chất A20) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2007/024945. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2007/024945, để điều trị rối loạn chẳng hạn như hội chứng Cushing, huyết áp cao, hoặc điều trị suy tim.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IAP, (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 8,552,003 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IAP là (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,552,003. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21), hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,552,003, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh đa u tủy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, hoặc rối loạn tạo máu.

Theo một phương án, chất ức chế IAP hoặc (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất

A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 8,552,003 được dùng ở liều là xấp xỉ 1800mg, *ví dụ*, 1 lần/tuần.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế Smoothened (SMO), Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế SMO là Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh u nguyên bào tủy, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư tuyến tụy, hoặc chứng viêm.

Theo các phương án cụ thể, Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22) được dùng ở liều là khoảng 20 đến 500mg, ví dụ, khoảng 40mg đến 400mg, khoảng 50mg đến 300mg, hoặc khoảng 100mg đến 200mg, ví dụ, khoảng 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, hoặc 300mg. Lịch trình liều có thể thay đổi từ, ví dụ, cách ngày đến hằng ngày, hai hoặc ba lần/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế Alk, xeritinib (còn được biết là ZYKADIA; Hợp chất A23) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế Alk là xeritinib (Hợp chất A23) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết

hợp với xeritinib (Hợp chất A23), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/131201, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ hoặc khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế Alk hoặc xeritinib (Hợp chất A23) được dùng ở liều là xấp xỉ 750mg, *ví dụ*, /lần/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK và/hoặc chất ức chế CDK4/6, 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24), hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,415,355 hoặc Patent Mỹ 8,685,980 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK và/hoặc chất ức chế CDK4/6 là 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24) hoặc hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ 8,415,355 hoặc Patent Mỹ 8,685,980. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24), hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 8,415,355 hoặc US 8,685,980, để điều trị rối loạn chẳng hạn như u lympho, bệnh ung thư về thần kinh, u hắc tố, bệnh ung thư vú, hoặc khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế JAK và/hoặc chất ức chế CDK4/6 hoặc 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24) được dùng ở liều là xấp xỉ 200-600mg, *ví dụ*, /ngày. Theo một phương án, hợp chất được dùng ở liều là khoảng 200, 300, 400, 500, hoặc 600mg, hoặc khoảng 200-300, 300-400, 400-500, hoặc 500-600mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR), phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) được bộc lộ trong patent Mỹ 7,867,493), để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PRLR là kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) được bộc lộ trong US 7,867,493. Theo

một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) được mô tả trong Patent Mỹ 7,867,493 để điều trị rối loạn chẳng hạn như, bệnh ung thư, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư vú.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PIM Kinaza, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/026124 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PIM Kinaza là N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/026124. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/026124, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu dạng tủy, hoặc u lympho không Hodgkin.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế truyền tín hiệu Wnt, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/101849 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế truyền tín hiệu Wnt là 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/101849. Theo một phương án, chất ức chế truyền tín hiệu Wnt là 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28). Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/101849, để điều trị rối loạn chẳng hạn như khối u rắn (*ví dụ*, bệnh

ung thư đầu và cổ, ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, hoặc bệnh ung thư ruột kết).

Theo các phương án cụ thể, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) được dùng ở liều là khoảng 1 đến 50mg, *ví dụ,* khoảng 2mg đến 45mg, khoảng 3mg đến 40mg, khoảng 5mg đến 35mg, 5mg đến 10mg, hoặc khoảng 10mg đến 30mg, *ví dụ,* khoảng 2mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, hoặc 40mg. Lịch trình liều có thể thay đổi từ, *ví dụ,* cách ngày đến hằng ngày, hai hoặc ba lần/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BRAF, Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/025927 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BRAF là Encorafenib (Hợp chất A29) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/025927. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/025927, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, u hắc tố, hoặc bệnh ung thư trực tràng-kết tràng.

Theo một phương án, chất ức chế BRAF hoặc Encorafenib (Hợp chất A29) được dùng ở liều là khoảng 200-300, 200-400, hoặc 300-400mg, *ví dụ*, /ngày. Theo một phương án, hợp chất được dùng ở liều là khoảng 200, khoảng 300 hoặc khoảng 400mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế CDK4/6, 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/101409 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế CDK4/6 là 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/101409. Theo một phương án, phân tử kháng thể

TIM-3 được sử dụng kết hợp với 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2011/101409, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u lympho tế bào vỏ, bệnh ung thư mô liên kết mỡ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, u hắc tố, bệnh ung thư tế bào có vảy thực quản, hoặc bệnh ung thư vú.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HER3, Hợp chất A31, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế HER3 là Hợp chất A31 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT WO 2012/022814. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A31, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú (*ví dụ*, bệnh ung thư vú giai đoạn di căn), hoặc bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa.

Theo một số phương án, Hợp chất A31 phân tử kháng thể đơn dòng của người.

Theo một phương án, chất ức chế HER3 hoặc Hợp chất A31 được dùng ở liều là khoảng 3, 10, 20, hoặc 40mg/kg, *ví dụ*, 1 lần/tuần (QW). Theo một phương án, hợp chất được dùng ở liều là khoảng 3-10, 10-20, hoặc 20-40mg/kg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế FGFR2 và/hoặc chất ức chế FGFR4, Hợp chất A32, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/160160 (*ví dụ*, phân tử thể liên hợp dược chất-kháng thể kháng FGFR2 và/hoặc FGFR4, *ví dụ*, mAb 12425), để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR2 và/hoặc chất ức chế FGFR4 là Hợp chất A32 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/160160. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A32, hoặc hợp chất được mô tả trong

bảng 6, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư mô liên kết cơ vân, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột kết, hoặc bệnh ung thư nội mạc tử cung.

Theo một số phương án, Hợp chất A32 là phân tử thể liên hợp dược chất-kháng thể kháng FGFR2 và/hoặc FGFR4, ví dụ, mAb 12425.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế M-CSF, Hợp chất A33, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2004/045532 (ví dụ, phân tử kháng thể hoặc mảnh Fab kháng M-CSF), để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế M-CSF là Hợp chất A33 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2004/045532. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A33, hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2004/045532, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, hoặc bệnh viêm màng hoạt dịch dạng nốt-nhung mao có sắc tố (PVNS).

Theo các phương án, Hợp chất A33 phân tử kháng thể đơn dòng kháng M-CSF hoặc mảnh của nó (ví dụ, mảnh Fab). Theo các phương án, chất ức chế M-CSF hoặc Hợp chất A33 được dùng ở liều dùng trung bình khoảng 10mg/kg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế MEK, Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2003/077914 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế MEK là Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2003/077914. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2003/077914, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, rối

loạn di truyền nhiều hệ cơ quan, u hắc tố, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày-ruột/tiêu hóa, chứng viêm khớp dạng thấp, hoặc bệnh ung thư trực tràng-kết tràng.

Theo một phương án, chất ức chế MEK hoặc Binimetinib (Hợp chất A34) được dùng ở liều là khoảng 45mg, *ví dụ*, 2 lần/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc tổ hợp chất ức chế một hoặc nhiều of c-KIT, giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC, Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2003/037347 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế này là Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2003/037347. Theo một phương án, chất ức chế một hoặc nhiều gồm c-KIT, giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC là Midostaurin. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Midostaurin (Hợp chất A35), hoặc hợp chất được mô tả trong công bố PCT số WO 2003/037347, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư trực tràng-kết tràng, bệnh bạch cầu dạng tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh thoái hóa cơ tủy do tuổi già, biến chứng tiểu đường, hoặc rối loạn da liễu.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế TOR (*ví dụ*, chất ức chế mTOR), Everolimus (còn được biết là AFINITOR; Hợp chất A36) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/085318 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, chất ức chế TOR là Everolimus (Hợp chất A36) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2014/085318. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Everolimus (Hợp chất A36) để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh mô kẽ phổi, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư vùng ngực/hô hấp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, bệnh ung thư xương, bệnh xơ cứng củ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến nội tiết, u lympho, các rối loạn thần kinh, u tế bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư về thần kinh, bệnh bạch cầu, các rối loạn miễn dịch, thải

ghép, bệnh ung thư dạ dày, u hắc tố, bệnh động kinh, bệnh ung thư vú, hoặc bệnh ung thư bàng quang.

Theo một phương án, chất ức chế TOR hoặc Everolimusis (Hợp chất A36) được dùng ở liều khoảng 2,5-20mg/ngày. Theo một phương án, hợp chất được dùng ở liều là khoảng 2,5, 5, 10, hoặc 20mg/ngày, *ví dụ*, khoảng 2,5-5, 5-10, hoặc 10-20mg/ngày.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc tổ hợp chất ức chế một hoặc nhiều gồm VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C, 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/030377 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế một hoặc nhiều VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C là 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/030377. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2007/030377, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u hắc tố, hoặc khối u rắn.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng kết hợp với chất chủ vận somatostatin và/hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng, Pasireotit diaspartat (còn được biết là SIGNIFOR; Hợp chất A38) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất chủ vận somatostatin và/hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng là Pasireotit diaspartat (Hợp chất A38) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Pasireotit diaspartat (Hợp chất A38), hoặc hợp chất được

bộc lộ trong công bố PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến nội tiết, bệnh ung thư tủy não, bệnh ung thư da (*ví dụ*, u hắc tố), bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư gan, hội chứng Cushing, rối loạn dạ dày-ruột, bệnh to đầu chi, rối loạn ống mật và gan, hoặc xơ gan.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất điều biến tải nạp tín hiệu và/hoặc chất ức chế hình thành mạch mới, Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/115562 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, hợp chất điều biến tải nạp tín hiệu và/hoặc chất ức chế hình thành mạch mới là Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/115562. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Dovitinib (Hợp chất A39), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2009/115562, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh ung thư vùng ngực/hô hấp, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến nội tiết, hoặc rối loạn về thần kinh do di truyền.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế EGFR, (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2013/184757 để điều trị rối loạn, *ví dụ*, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế EGFR là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2013/184757. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2013/184757, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, *ví dụ*, khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế EGFR hoặc (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) được dùng ở liều là 150-250mg, *ví dụ*, /ngày. Theo một phương án, hợp chất được dùng ở liều là khoảng 150, 200, hoặc 250mg, hoặc khoảng 150-200 hoặc 200-250mg.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc tổ hợp chất ức chế Alk, N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2008/073687 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế Alk là N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2008/073687. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2008/073687, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u lympho tế bào lớn mất biệt hóa (ALCL), ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), hoặc bệnh u nguyên bào thần kinh.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế IGF-1R, 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), hoặc 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/002655 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả. Theo một phương án, chất ức chế IGF-1R là 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-

metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/002655. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO 2010/002655, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư mô liên kết.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc kết hợp chất ức chế P-glycoprotein 1, Valspodar (còn được biết là AMDRAY; Hợp chất A46) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế P-glycoprotein 1 là Valspodar (Hợp chất A46) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Valspodar (Hợp chất A46), hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc khối u kháng thuốc.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được dùng trong việc tổ hợp một hoặc nhiều chất gồm chất ức chế VEGFR, Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế VEGFR là Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với

Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47), hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IDH hoặc hợp chất được bộc lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn, *ví dụ,* rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IDH là hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2014/141104. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCL-ABL hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCL-ABL là hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế c-RAF hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế c-RAF là hợp chất A50 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2014/151616. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong công bố PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất

điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP hoặc hợp chất được bộc lộ trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP là hợp chất được bộc lộ trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US2014/062913. Theo một phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A51 hoặc hợp chất được bộc lộ trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ , Hợp chất A8, Hợp chất A17, Hợp chất A23, Hợp chất A24, Hợp chất A27, Hợp chất A29, và Hợp chất A33.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể TIM-3 được dùng kết hợp với chất chống ung thư có hoạt tính trong thử nghiệm tế bào miễn dịch đã biết, *ví dụ*, trong một hoặc nhiều thử nghiệm gồm thử nghiệm MLR của người, thử nghiệm tăng sinh tế bào T, và thử nghiệm tăng sinh tế bào B. Các thử nghiệm điển hình được mô tả dưới đây. Dựa trên thử nghiệm này, IC50 có thể được tính toán cho mỗi hợp chất thử nghiệm. Theo các phương án, chất chống ung thư có IC50 là, *ví dụ*, 0-1 μM, 1-4 μM, hoặc lớn hơn 4μM, *ví dụ*, 4-10μM hoặc 4-20μM. Theo các phương án, chất điều trị thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều: Hợp chất A9, Hợp chất A16, Hợp chất A17, Hợp chất A21, Hợp chất A22, Hợp chất A25, Hợp chất A28, Hợp chất A48, và Hợp chất 49.

Theo một số phương án, hợp chất A28 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A28) được dùng ở liều là xấp xỉ 5-10 hoặc 10-30mg. Theo một số phương án, hợp chất A22 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A22) được dùng ở liều là khoảng 200mg. Theo một số phương án, hợp chất A17 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A17) được dùng ở liều là xấp xỉ 400-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A16 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A16) được dùng ở liều là xấp xỉ 400-600mg PO qDay. Theo một số phương án, hợp chất A29 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A29) được dùng ở liều là xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A24 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A24) được dùng ở liều là xấp xỉ 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A23 (xeritinib) (hoặc hợp chất liên quan đến xeritinib) được dùng ở liều là xấp xỉ 750mg /lần/ngày. Theo một số phương án, hợp chất A8 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất

A8) được dùng ở liều là xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A5 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A5) được dùng ở liều là xấp xỉ 100-125 mg. Theo một số phương án, hợp chất A6 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A6) được dùng ở liều là khoảng 100mg. Theo một số phương án, hợp chất A1 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A1) được dùng ở liều là xấp xỉ 200-300 hoặc 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A40 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A40) được dùng ở liều là xấp xỉ 150-250mg. Theo các phương án, hợp chất A10 (hoặc hợp chất liên quan đến Hợp chất A10) được dùng ở liều là xấp xỉ 400 đến 700mg, *ví dụ*, được sử dụng 3 lần/tuần, 2 tuần sử dung và 1 tuần nghỉ. Theo các phương án, chất ức chế BCR-ABL được dùng ở liều là xấp xỉ 20mg bid-80mg bid.

Thử nghiệm MLR của người và các thử nghiệm tăng sinh tế bào B và thử nghiệm tăng sinh tế bào T điển hình được đưa ra sau đây.

Phản ứng tế bào lympho trộn lẫn của người

Phản ứng tế bào lympho trộn lẫn (MLR) là thử nghiệm chức năng đo đáp ứng tăng sinh của các tế bào lympho từ một cá thể (bên phản ứng) với các tế bào lympho từ một cá thể khác (bên kích thích). Để tiến hành MLR đồng loại, các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) từ ba cá thể cho được phân lập từ các lớp đệm của dạng HLA chưa biết (Kantonspital Blutspendezentrum từ Bern và Aarau, Thụy Sĩ). Các tế bào này được chuẩn bị ở 2,105 trong 0,2mL môi trường nuôi cấy chứa RPMI 1640 GlutaMAX™ với huyết thanh nhau thai bê (FCS) 10%, penixilin 100U/100µg streptomyxin, 2-mercaptoetanol 50µM. Các phản ứng 2 hướng riêng được thiết lập bằng cách trộn PBMC từ hai người cho theo tỷ lệ 1:1 và nuôi cấy đồng thời được thực hiện lặp lại ba lần trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng đáy phẳng trong 6 ngày ở 37°C, CO2 5%, khi có mặt hoặc không có mặt khoảng nồng độ 8 điểm của các chất thử nghiệm. Các tế bào được kích thích xung bằng 3H-TdR (1 µCi/0,2mL) trong 16 giờ nuôi cấy cuối và hoạt tính phóng xạ được kết hợp được sử dụng để đo tăng sinh tế bào. Nồng độ mà 50% ức chế đáp ứng tối đa MLR của người (IC50) được tính toán với mỗi hợp chất. Xyclosporin được sử dụng làm đối chứng dương về ức chế MLR của người.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào B của người

PBMC được phân lập mới bằng gradien mật độ Ficoll-Paque từ mẫu máu của người và là đối tượng cho sự phân lập âm tính của tế bào B. Tế bào B được tái huyền phù trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, FCS 10%, gentamixin 50µg/mL, 2-mercaptoetanol 50µM, ITS 1x (Insulin, Transferrin và Natri Selenit), các axit amin không thiết yếu 1x ở nồng độ 9,104/giếng trong đĩa nuôi cấy 96 giếng đáy phẳng. Kích thích tế bào B được tiến hành bằng phân tử kháng thể kháng IgM của người (30ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) hoặc bằng thụ thể CD40 (3ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) khi có mặt hoặc không có mặt khoảng nồng độ 7 điểm của các chất thử nghiệm. Sau 72 giờ nuôi cấy ở 37°C, CO2 10%, các tế bào được kích thích xung bằng 3H-TdR (1µCi/giếng) trong 6 giờ nuôi cấy cuối. Sau đó, các tế bào B được thu lại và sự kết hợp của thymidin được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy. Với mỗi lần xử lý lặp lại hai lần, giá trị trung bình được tính toán và các số liệu này được lập biểu đồ trong XLfit 4 để xác định các giá trị IC50 tương ứng.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T của người

PBMC được phân lập mới bằng gradien mật độ Ficoll-Paque từ mẫu máu của người và là đối tượng cho sự phân lập âm tính của tế bào T. Tế bào T được chuẩn bị trogn môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, FCS 10%, gentamixin 50µg/mL, 2-mercaptoetanol 50µM, ITS (Insulin, Transferrin và Natri Selenit) 1x, các axit amin không thiết yếu 1x) ở nồng độ 8,104/giếng trong đĩa nuôi cấy 96 giếng đáy phẳng. Kích thích tế bào T được tiến hành bằng phân tử kháng thể kháng CD3 của người (10ug/mL) hoặc bằng phân tử kháng thể kháng CD3 của người (5µg/mL) và phân tử kháng thể kháng CD28 (1µg/mL) khi có mặt hoặc không có mặt khoảng nồng độ 7 điểm của các chất thử nghiệm. Sau 72 giờ nuôi cấy ở 37°C, CO2 10%, các tế bào được kích thích xung bằng 3H-TdR (1µCi/giếng) trong 6 giờ nuôi cấy cuối. Tăng sinh tế bào được đo bằng sự kết hợp của thymidin cho phép xác định IC50 cho mỗi hợp chất thử nghiệm.

<u>Chất điều biến giảm hệ thống miễn dịch</u>

Theo một phương án biến đổi, các phân tử kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây được sử dụng để sản xuất các peptit hoặc các kháng thể kháng idiotyp (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," World Allergy Organiz.

J. 3(6):195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-Gpiiia Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) or mimetics (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm. 2010:674363) của TIM-3. Các phân tử này có vai trò thay thế cho TIM-3, và do đó việc sử dụng chúng cho đối tượng điều biến giảm hệ miễn dịch của đối tượng này bằng cách bắt chước hoặc tạo điều kiện thúc đẩy gắn kết thụ thể-TIM-3. Các phân tử này hữu ích trong việc điều trị các bệnh của vật chủ với mảnh ghép. Tương tự là, các kháng thể chất chủ vận i) tăng cường gắn kết giữa các kháng thể này và thụ thể/phối tử hoặc ii) bắt đầu tải nạp tín hiệu khi được gắn trực tiếp với TIM-3 hoặc phối tử TIM-3, hữu ích là các chất chủ vận truyền tín hiệu TIM-3 và do đó hữu ích trong điều trị các bệnh viêm và bệnh tự miễn, bằng hoạt động thụ thể gây cản trở trực tiếp hoặc gián tiếp.

Các kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, biểu hiện gắn kết đặc hiệu miễn dịch với cả TIM-3 và phối tử TIM-3 có khả năng gắn kết với APC và các tế bào T, và do đó tạo điều kiện đồng định vị APC và các tế bào T. Việc đồng định vị này tạo điều kiện cho phép các tế bào này gắn với nhau qua thụ thể TIM-3 và các phân tử TIM-3 không tạo phức với kháng thể, hoặc bằng các phân tử đồng ức chế. Sự gắn kết này cung cấp điều biến giảm của hệ miễn dịch của người nhận điều trị.

Điều biến giảm hệ miễn dịch được mong muốn trong điều trị các bệnh tự miễn và bệnh viêm, và bệnh của vật chủ với mảnh ghép (GvHD). Ví dụ về các rối loạn tự miễn có thể được điều trị bằng cách sử dụng các kháng thể theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rụng tóc từng mảng, viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng phospholipit, bệnh tự miễn Addison, các bệnh tự miễn tuyến thượng thận, thiếu máu tan máu tự miễn, viêm gan tự miễn, viêm tinh hoàn và viêm buồng trứng tự miễn, giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh Behcet, bọng nước pemphigus, bệnh cơ tim, viêm da-tiêu chảy mỡ, hội chứng rối loạn chức năng miễn dịch gây mệt mỏi mạn tính (CFIDS), viêm đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính, hội chứng Churg-Strauss, pemphigoid có sẹo, hội chứng CREST,

bệnh do agglitinin lạnh, bệnh Crohn, luput dạng đĩa, cryoglobulin trong máu cần thiết bị trộn, đau cơ do xơ-viêm cơ do xơ, bệnh viêm cầu thận, bệnh Graves, Guillain-Barre, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, xơ phổi vô căn, giảm tiểu cầu phát ban xuất huyết (ITP) vô căn, bệnh thần kinh IgA, viêm khớp tuổi thiếu niên, liken phẳng, luput ban đỏ, bệnh Meniere, bệnh mô liên kết hỗn hợp, chứng đa xơ cứng, Viêm tủy-thị thần kinh (NMO), đái tháo đường typ 1 hoặc đái tháo đường do miễn dịch, nhược cơ, chứng bọng nước vulgaris, thiếu máu ác tính, viêm đa động mạch nút, viêm đa sụn, hội chứng đa tuyến, đau đa cơ do thấp khớp, viêm đa cơ và viêm bì, thiếu gamaglobulin trong máu nguyên phát, xơ gan mật nguyên phát, bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, hiện tượng Raynauld, hội chứng Reiter, chứng viêm khớp dạng thấp, bệnh u hạt, xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, hội chứng người cứng, luput ban đỏ hệ thống, bệnh luput ban đỏ, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ/viêm động mạch tạm thời, viêm tủy ngang, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, các bệnh viêm mạch chẳng hạn như viêm mạch dạng herpes viêm da, bạch biến, và u hạt Wegener.

Ví dụ về các rối loạn viêm có thể được phòng, điều trị hoặc được kiểm soát theo các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hen suyễn, viêm não, bệnh viêm ruột, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), rối loạn dị ứng, sốc nhiễm trùng, xơ hóa phổi, bệnh lý cột sống dính không biệt hóa, bệnh khớp không biệt hóa, viêm khớp, viêm thấp khớp, và viêm mạn tính do nhiễm khuẩn hoặc virut mạn tính.

Do đó, các kháng thể và các mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế hữu ích trong điều trị các bệnh viêm và các bệnh tự miễn.

Sử dụng chẩn đoán

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chẩn đoán để phát hiện sự có mặt của protein TIM-3 *in vitro* (*ví dụ*, trong mẫu sinh học, chẳng hạn như mẫu sinh thiết mô, *ví dụ*, từ mô ung thư) hoặc *in vivo* (*ví dụ*, hình ảnh hóa in vivo trong đối tượng). Phương pháp này bao gồm : (i) cho mẫu tiếp xúc với phân tử kháng thể được mô tả ở đây, hoặc sử dụng, phân tử kháng thể; (tùy ý là) (ii) cho mẫu tham chiếu, *ví dụ*, mẫu đối chứng (*ví dụ*, mẫu sinh học đối chứng, chẳng hạn như mẫu huyết thanh, mẫu mô, mẫu sinh thiết) hoặc đối tượng đối chứng tiếp xúc với phân tử kháng thể được mô tả ở đây; và (iii) phát hiện sự tạo thành phức giữa phân tử kháng thể, và mẫu hoặc đối tượng, hoặc mẫu đối

chứng hoặc đối tượng, trong đó sự thay đổi, *ví dụ*, thay đổi có ý nghĩa thống kê, trong việc tạo thành phức này trong mẫu hoặc đối tượng so với mẫu hoặc đối tượng đối chứng là chỉ thị về sự có mặt TIM-3 trong mẫu này. Phân tử kháng thể có thể được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng chất có thể phát hiện được để tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát hiện kháng thể gắn hoặc không gắn. Các chất có thể phát hiện được thích hợp bao gồm nhiều loại enzym, nhóm ngoại, vật liệu huỳnh quang, vật liệu phát quang và các vật liệu phóng xạ khác nhau, như được mô tả trên đây và được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Thuật ngữ "mẫu", là đề cập đến các mẫu được sử dụng để phát hiện polypeptit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào, dịch ly giải tế bào, protein hoặc các phần chiết màng của tế bào, dịch cơ thể chẳng hạn như mẫu máu, hoặc mẫu mô.

Sự tạo thành phức giữa phân tử kháng thể và TIM-3 có thể được phát hiện bằng cách đo lường hoặc hiển thị hóa phân tử kháng thể đã gắn với kháng nguyên TIM-3 này hoặc phân tử kháng thể không gắn. Thử nghiệm phát hiện thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, và các thử nghiệm phát hiện thông thường bao gồm các thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc hóa mô miễn dịch mô. Cách khác để đánh dấu phân tử kháng thể, sự có mặt của TIM-3 có thể được kiểm tra trong mẫu bằng thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh sử dụng các mẫu tiêu chuẩn được đánh dấu bằng chất có thể phát hiện được và phân tử kháng thể không được đánh dấu. Trong thử nghiệm này, mẫu sinh học, các mẫu tiêu chuẩn được đánh dấu và phân tử kháng thể được kết hợp và lượng mẫu tiêu chuẩn được đánh dấu gắn với phân tử gắn kết không được đánh dấu được xác định. Lượng TIM-3 trong mẫu này tỷ lệ nghích với lượng mẫu chuẩn được đánh dấu gắn với phân tử kháng thể.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng phân tử kháng thể kháng TIM-3 để chẩn đoán chứng nhiễm trùng, SIRS (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống), chứng tiền sản giật, hoặc bệnh viêm cầu thận. Chứng nhiễm trùng thường đi kèm theo sự điều hòa giảm của TIM-3 (Yang et al., J Immunol. 2013 Mar 1;190(5):2068-79) do đó nồng độ bị giảm của TIM-3 là chỉ thị của chứng nhiễm trùng trong khi nồng độ bình thường của TIM-3 là bằng chứng rằng chứng nhiễm trùng không hiện diện. Trong SIRS và chứng tiền sản giật, nồng độ TIM-3 bị điều hòa giảm trong các tế bào lympho ngoại vi (Miko et al., PLoS ONE 8(8): e71811), do đó nồng độ bị giảm của TIM-3 là chỉ thị của

SIRS hoặc chứng tiền sản giật, trong khi nồng độ bình thường của TIM-3 là bằng chứng rằng SIRS và chứng tiền sản giật không hiện diện. Ở bệnh viêm cầu thận, TIM-3 có thể được điều hòa tăng (xem Schroll et al., Am J Pathol 2010 April; 176(4):1716-1742) do đó nồng độ tăng lên của TIM-3 là chỉ thị của bệnh viêm cầu thận, trong khi nồng độ bình thường của TIM-3 là bằng chứng rằng bệnh viêm cầu thận không hiện diện.

Axit nucleic

Sáng chế cũng mô tả đặc điểm các axit nucleic chứa các trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và CDR của các phân tử kháng thể kháng TIM-3, như được mô tả ở đây. Ví dụ, sáng chế mô tả đặc điểm các vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và vùng biến đổi trên chuỗi nặng của axit nucleic thứ nhất và axit nucleic thứ hai, tương ứng là, phân tử kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ một hoặc nhiều trong số các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây, *ví dụ*, kháng thể của các bảng 1-4. Axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin trong các bảng ở đây, hoặc trình tự về cơ bản là giống hệt với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với các trình tự được đưa ra trong các bảng 1-4.

Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một hoặc nhiều thay thế, *ví dụ*, thay thế bảo toàn). Theo một số phương án, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một hoặc nhiều thay thế, *ví dụ*, thay thế bảo toàn). Theo một số phương án, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR từ các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có một hoặc nhiều thay thế, *ví dụ*, thay thế bảo toàn).

Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự nucleotit như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có khả năng lai hóa dưới các điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Theo một số phương án, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có khả năng lai hóa dưới các điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Theo các phương án cụ thể, axit nucleic này có thể chứa trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR từ các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như được chi tiết hóa trong các bảng 1-4, hoặc trình tự về cơ bản là đồng nhất với (*ví dụ*, trình tự giống hệt ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn, và/hoặc có khả năng lai hóa dưới các điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Các axit nucleic được bộc lộ ở đây bao gồm deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit, hoặc các chất tương tự chúng. Polynucleotit có thể là mạch đơn hoặc mạch đôi, và nếu mạch đôi có thể là mạch mã hóa hoặc mạch không mã hóa (vô nghĩa). Polynucleotit có thể bao gồm các nucleotit biến đổi, chẳng hạn như nucleotit metyl hóa và các chất tương tự nucleotit. Trình tự nucleotit có thể bị gián đoạn bởi các thành phần không phải nucleotit. Polynucleotit ngoài ra còn được cải biến sau khi polyme hóa, chẳng hạn như bằng cách liên hợp với thành phần chất đánh dấu. Axit nucleic này có thể là polynucleotit tái tổ hợp, hoặc polynucleotit hệ gen, cADN, nguồn gốc bán tổng hợp, hoặc nguồn gốc tổng hợp không có trong tự nhiên hoặc được liên kết với một polynucleotit khác theo trật tự không tự nhiên.

Theo một số khía cạnh, đơn sáng chế mô tả đặc điểm các tế bào chủ và các vectơ chứa các axit nucleic được mô tả ở đây. Các axit nucleic có thể có trong một vectơ duy nhất hoặc các vectơ riêng biệt trong cùng một tế bào chủ hoặc các tế bào chủ riêng biệt, như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Vectơ

Còn được đề xuất ở đây là các vectơ chứa các trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các vectơ này chứa nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các vectơ này chứa các trình tự nucleotit được mô tả ở đây. Các vectơ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virut, plasmit, cosmit, thực khuẩn thể lambda hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo từ nấm men (YAC).

Nhiều hệ thống vectơ có thể được sử dụng. Ví dụ, một nhóm các vectơ sử dụng các yếu tố ADN có nguồn gốc từ các virut ở động vật, ví dụ, virut bovine papilloma, virut polyoma, adenovirut, virut vaccinia, baculovirut, retrovirut (virut Rous Bệnh ung thư mô liên kết, virut MMTV hoặc virut MOMLV) hoặc virut SV40. Một nhóm vectơ khác sử dụng các yếu tố ARN có nguồn gốc từ các virut ARN chẳng hạn như virut Semliki Forest, virut Eastern Equine Viêm não và Flavivirut.

Ngoài ra, các tế bào có ADN được cài ổn định vào nhiễm sắc thể của chúng có thể được chọn lọc bằng cách đưa vào một hoặc nhiều dấu chuẩn (marker) cho phép chọn lọc các tế bào chủ được chuyển nhiễm. Dấu chuẩn này có thể được đề xuất, ví dụ, vật chủ nguyên dưỡng sang dị dưỡng, tính chống chịu chất diệt khuẩn, (*ví dụ*, chất kháng sinh), hoặc chống chịu được các kim loại nặng chẳng hạn như đồng, hoặc tương tự. Các gen dấu chuẩn có thể chọn lọc có thể được nối trực tiếp với trình tự ADN được biểu hiện, hoặc được đặt bào trong cùng một tế bào bằng cách đồng biến nạp. Các thành phần bổ sung cũng có thể được yêu cầu cho sự tổng hợp mARN tối ưu. Các thành phần này có thể bao gồm các tín hiệu cắt nối, cũng như các promotơ phiên mã, yếu tố tăng cường, và tín hiệu kết thúc.

Khi vectơ biểu hiện hoặc trình tự ADN chứa các cấu trúc này được chuẩn bị để biểu hiện, các vectơ biểu hiện này có thể được chuyển nhiễm hoặc được đặt vào trong tế bào chủ thích hợp. Nhiều kỹ thuật khác nhau có thể được dùng để đạt được điều này, chẳng hạn như, ví dụ, dung hợp tế bào trần, kết tủa canxi phosphat, điện biến nạp, tải nạp retrovurit, chuyễn nhiễm virut, sung bắn gen, chuyển nhiễm dựa trên lipit hoặc các kỹ thuật thông thường khác. Trong trường hợp dung hợp tế bào trần, các tế bào này được sinh trưởng trong môi trường và được sàng lọc cho hoạt tính thích hợp.

Các phương pháp và điều kiện để nuôi cấy các tế bào chuyển nhiễm thu được và để thu phân tử kháng thể được tạo ra đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, và có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa phụ thuộc vào vectơ biểu hiện và tế bào chủ động vật có vú cụ thể được sử dụng, theo bản mô tả.

Tế bào

Sáng chế còn đề xuất các tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, tế bào chủ này được thiết kế di truyền để chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể này.

Theo các phương án cụ thể, tế bào chủ này được thiết kế di truyền bằng cách sử dụng cat-xet biểu hiện. Cụm từ "cat-xet biểu hiện" đề cập đến các trình tự nucleotit, có khả năng ảnh hưởng đến sự biểu hiện của gen trong vật chủ tương thích với trình tự này. Cat-xet này có thể bao gồm promotơ, khung đọc mở chứa hoặc không chứa intron, và tín hiệu kết thúc. Các nhân tố bổ sung thiết yếu hoặc giúp ích cho việc tác động biểu hiện có thể được sử dụng, ví dụ, promotơ có khả năng cảm ứng.

Sáng chế còn đề xuất các tế bào chủ chứa các vectơ được mô tả ở đây.

Tế bào này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào nhân thực, tế bào vi khuẩn, tế bào côn trùng, hoặc tế bào của người. Các tế bào nhân thực thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào Vero, tế bào HeLa, các tế bào COS, tế bào CHO, tế bào HEK293, tế bào BHK và tế bào MDCKII. Các tế bào côn trùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào Sf9.

Các trình tự minh họa của các kháng thể kháng TIM-3 được mô tả trong các bảng 1-4 sau đây.

Bảng 1. Tóm tắt các trình tự của kháng thể ABTIM3 của chuột.

Tên Kháng thể	**SEQ ID NO**	**Mô tả**
ABTIM3	1	Trình tự axit amin VH
	2	Trình tự axit amin VL
	3	Trình tự axit amin VHCDR1
	4	Trình tự axit amin VHCDR2
	5	Trình tự axit amin VHCDR3

	6	Trình tự axit amin VLCDR1
	7	Trình tự axit amin VLCDR2
	8	Trình tự axit amin VLCDR3

Bảng 2. Mô tả các trình tự axit amin CDR, miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể ABTIM3 của chuột được thể hiện ở dạng chữ màu trắng trên nền đen.

SEQ ID NO	**Trình tự**
1	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDYWGQ GTSVTVSS
2	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQSRKDPS TFGGGTKLEI K

Bảng 3. Mô tả các trình tự axit amin của CDR chuỗi nặng và CDR chuỗi nhẹ của kháng thể ABTIM3 của chuột.

SEQ ID NO	**Trình tự**
3	SYNMH
4	DIYPGNGDTSYNQKFKG
5	VGGAFPMDY
6	RASESVEYYGTSLMQ
7	AASNVES
8	QQSRKDPST

Các trình tự minh họa của các kháng thể kháng TIM-3 được mô tả trong bảng 4. Các phân tử kháng thể ABTIM3 của chuột, và các phân tử kháng thể được làm giống như của người. Các trình tự axit amin và các trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, CDR chuỗi nặng và CDR chuỗi nhẹ được thể hiện.

Bảng 4. Tóm tắt trình tự của các kháng thể kháng TIM-3 minh họa.

Dòng tế bào lai		
ABTIM3		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 1	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWIKQT PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTVY MQLSSLTSEDSAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO: 11	ADN của VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGC CTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTA CACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGATAAAGCAGACA CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGATATTTATCCAG GAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAATTCAAAGGCAA GGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGTCTAC ATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTGCAAGAGTGGGGGGTGCCTTTCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ

SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 2	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIH PVEEDDIAIYFCQQSRKDPSTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 15	ADN của VL	GACATTGTGCTCACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGT CTCTAGGGCAGAGAGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGA AAGTGTTGAATATTATGGCACAAGTTTAATGCAGTGGTAC CAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATG CTGCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCAT CCTGTGGAGGAGGATGATATTGCAATATATTTCTGTCAGC AAAGTAGGAAGGATCCTTCGACGTTCGGTGGAGGCACCAA GCTGGAGATCAAA
ABTIM3-hum01		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 16	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 17	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 18	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 19	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA

		CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum02		

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 26	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 27	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAAGATACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 28	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

		SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 29	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAAGATACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG

		CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 32	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 33	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTA TACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTA

		CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 34	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 35	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTA TACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA

		GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum04		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 37	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGGCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 38	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 39	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGGCAGGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGGCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA

		CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG

		CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum05		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25(Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 44	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 45	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCAAGCGTTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGAGTGAAGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGC
SEQ ID NO: 46	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 47	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCAAGCGTTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTAGCGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGAGTGAAGACACCGCCGTCT

		ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13	LCDR2	AAS

(Chothia)		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-		

hum06		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 48	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 49	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTCAAGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 50	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

		VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 51	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCGCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCC CCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCG GTCAAGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7	LCDR2	AASNVES

(Kabat)		
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN của VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN của Chuỗi nhẹ	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCA GCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGT AGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC

		ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum07		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 115	ADN của VH	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGATCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCCTGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA

		TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 116	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 117	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGATCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCCTGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCCGCTAGC ACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATG CCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT TCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCA

		GGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 118	ADN của VL	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTATTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 22	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 119	ADN của Chuỗi nhẹ	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTATTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGTTCACCGGTGACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGT
ABTIM3-hum08		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 16	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 120	ADN của VH	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGGTCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCATGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 121	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 122	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGGTCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GAAACGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCATGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCCGCTAGC ACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATG CCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA

		CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT TCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 123	ADN của VL	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG

		CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTTTTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 42	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 124	ADN của Chuỗi nhẹ	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTTTTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGTTCACCGGTGACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGT
ABTIM3-hum09		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID	HCDR1	GYTFTSY

NO: 9 (Chothia)		
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 52	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 53	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 54	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 55	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC

		ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN của VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum10		

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 60	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 61	ADN của VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATG CCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCA AGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTAC CTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 62	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

		SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 63	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATG CCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCA AGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTAC CTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN của VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGGATCCCCGCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG

		CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 52	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 53	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA

		CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 54	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 55	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCC CCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAG AGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTAT ATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA

		GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 65	ADN của VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 67	ADN của Chuỗi nhẹ	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum12		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 60	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 61	ADN của VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATG CCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCA AGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTAC CTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 62	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 63	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTA CACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATG CCCGGGAAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCG GGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGGCA AGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCTATTAGCACCGTCTAC CTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTA CTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTG TGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTG TTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA

		CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAA GTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCA TGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 65	ADN của VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG

		CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 67	ADN của Chuỗi nhẹ	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGA ATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAG CGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum13		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID	HCDR1	GYTFTSY

NO: 9 (Chothia)		
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 69	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 70	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 71	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCT

		ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	ADN của VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	ADN của Chuỗi nhẹ	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum14		

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 72	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 74	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

		SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 75	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	ADN của VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	ADN của Chuỗi nhẹ	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG

		CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum15		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 77	ADN của VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA

		TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 78	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 79	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA

		GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	ADN của VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum16		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 80	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 81	ADN của VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 82	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 83	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA

		CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	ADN của VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG

		CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum17		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID	HCDR1	GYTFTSY

NO: 9 (Chothia)		
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 69	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 70	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 71	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCAGTGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCT

		ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	ADN của VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum18		

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 72	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 74	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

		SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 75	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGC CAGGATCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTA CACCTTCACCAGCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCC CCTGGGCAGGGCTTGGAGTGGATGGGAGACATTTACCCCG GCCAGGGTGACACTTCCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCCG AGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCACCTCCACAGTCTAC ATGGAACTCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTCT ATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGACTA TTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	ADN của VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	Chuỗi nhẹ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDIAVYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	ADN của Chuỗi nhẹ	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGT CACCAGGAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGA GAGTGTGGAATACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAACCAGGACAGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACG CAGCCAGCAACGTCGAGTCCGGCATTCCAGCCAGATTTTC TGGGTCAGGATCTGGAACTGACTTTACACTGACAATCTCC AGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTTTGTCAAC AGTCCCGGAAGGACCCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACCAA GGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG

		CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum19		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 77	ADN của VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA

		TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 78	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 79	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAGTGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA

		GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	ADN của VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	ADN của Chuỗi nhẹ	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum20		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 80	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 81	ADN của VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 82	Chuỗi nặng	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 83	ADN của Chuỗi nặng	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCCAGGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCT ACAAAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTC GCTCCACCTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAAC AGTGGGGCCCTGACATCCGGCGTTCATACCTTCCCCGCAG TCCTCCAGTCCTCAGGCCTGTATTCCCTGAGCAGCGTTGT CACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAAACCTACACA TGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGGATA AAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTG TTTCCACCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAA

		CCCCTGAAGTGACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGA GGACCCAGAAGTGCAATTCAACTGGTACGTGGACGGGGTG GAGGTGCACAATGCAAAAACCAAACCAAGGGAGGAACAGT TTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTGTGCTGACGGTTCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAACAA TCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTA CACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAG GTGAGCTTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCG ATATTGCGGTTGAGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAA CAACTATAAGACTACTCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGG AGCTTTTTCCTGTATTCCAGGCTTACAGTCGATAAGAGCA GATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTCTCTCT CTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	ADN của VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG

		CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	ADN của Chuỗi nhẹ	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTC ATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAG CATCCGTGGTTTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCAGGGA GGCTAAGGTCCAGTGGAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCT GGCAACAGTCAGGAGAGCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGG ATAGCACTTATAGTCTGTCCTCCACGCTGACACTGTCTAA AGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGCCTGTGAGGTA ACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCTTTCA ACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum21		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID	HCDR1	GYTFTSY

NO: 9 (Chothia)		
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 84	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 85	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGGTCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GACAGGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCATGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAACTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 86	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 87	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGC CCGGAGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATA CACATTTACATCATACAACATGCACTGGGTCAGGCAGGCT CCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTG GACAGGGCGATACTAGCTATAATCAGAAGTTCAAAGGCCG GGCCACCATGACAGCTGACAAGTCTACTAGTACCGTGTAT ATGGAACTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATGGATTA TTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCAGCTAGC

		ACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGT GACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCC GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGT GAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCAGCCCCCATCG AAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGG ACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 88	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 89	ADN của VL	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTATTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 90	Chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	ADN của Chuỗi nhẹ	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGA GCCTGGGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGA GTCCGTCGAGTACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGGCAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATG CAGCTAGCAACGTGGAGTCCGGAGTCCCAGACCGGTTCTC TGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTTACCCTGACAATTAGC TCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTACTATTGTCAGC AGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCGGAGGGGGGACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum22		

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 92	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 93	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTA CACCTTTACCAGCTACAACATGCACTGGGTGCGCCAGGCC CCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCGACATCTACCCCG GCCAGGGCGACACCTCCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAG AGTGACCATGACCCGGGACACCAGCACCTCCACCGTGTAC ATGGAACTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCCATGGACTA TTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCA
SEQ ID NO: 94	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

		SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 95	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAC CAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTA CACCTTTACCAGCTACAACATGCACTGGGTGCGCCAGGCC CCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCGACATCTACCCCG GCCAGGGCGACACCTCCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAG AGTGACCATGACCCGGGACACCAGCACCTCCACCGTGTAC ATGGAACTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCCATGGACTA TTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCAGCTAGC ACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGT GACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCC GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGT GAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCAGCCCCCATCG AAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGG ACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 96	VL	AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQSEDFATYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ADN của VL	GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCA GCACCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGA GAGCGTGGAATATTACGGCACCAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACG CCGCCAGCAATGTGGAAAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCAG CGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC AGAGCCGGAAGGACCCCAGCACATTTGGCGGAGGCACCAA GGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 98	Chuỗi nhẹ	AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQSEDFATYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ADN của Chuỗi nhẹ	GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCA GCACCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGA GAGCGTGGAATATTACGGCACCAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACG CCGCCAGCAATGTGGAAAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCAG CGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC AGAGCCGGAAGGACCCCAGCACATTTGGCGGAGGCACCAA GGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG

		CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum23		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 100	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN của VH	CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAATGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA

		TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 102	Chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQM PGKGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVY LQWSSLKASDTAMYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 103	ADN của Chuỗi nặng	CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAAC CAGGAGAGAGTTTGAAAATTTCCTGCAAGGGCAGTGGGTA CACATTCACGTCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATG CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAGACATATACCCAG GCAATGGAGACACAAGCTATAATCAGAAATTCAAAGGACA GGTGACGATCTCCGCAGACAAATCCATATCTACGGTCTAC CTCCAGTGGTCCTCACTTAAAGCCTCCGACACCGCCATGT ACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGACTA TTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCTAGC ACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGT GACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCC GTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGT GAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCAGCCCCCATCG AAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC CCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCA GCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGG

		ACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 104	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 105	ADN của VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 106	Chuỗi nhẹ	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV

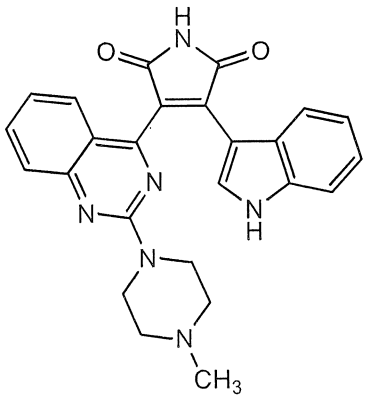
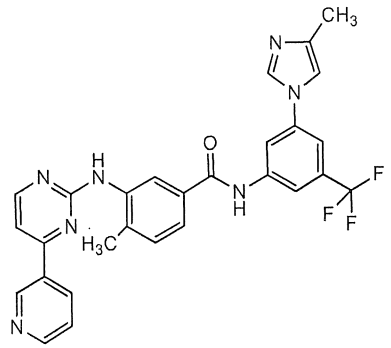
		THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	ADN của Chuỗi nhẹ	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTT CCGTTGGCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGA GTCAGTGGAGTATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTAT CAGCAAAAGCCAGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATATATG CCGCGAGTAACGTCGAGTCAGGGGTGCCATCAAGATTCTC CGGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCACACTGACCATCTCT TCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTTTGCCAGC AGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACAAA AGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC

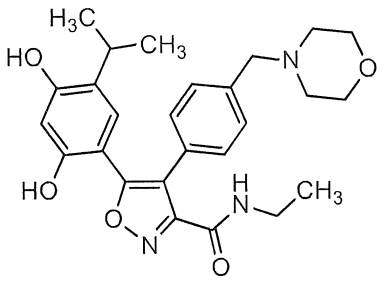
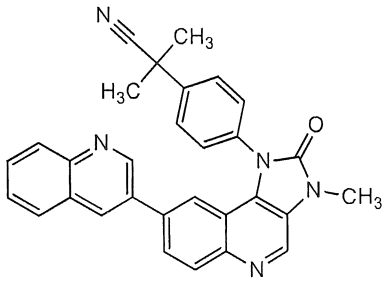
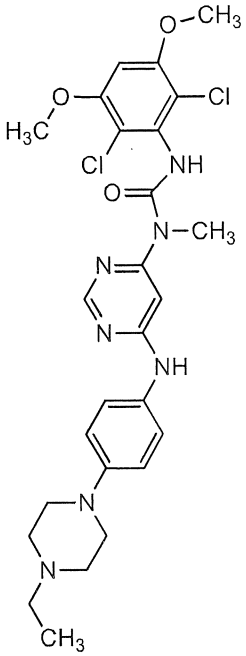
Bảng 5. Các trình tự axit amin vùng cố định của các chuỗi nặng IgG của người và các trình tự axit amin vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa của người

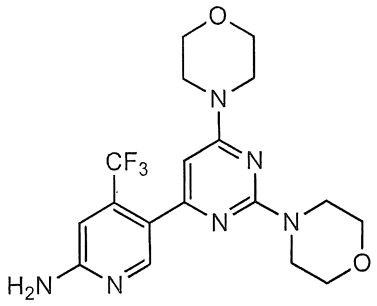
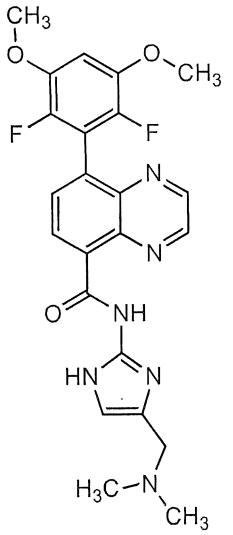
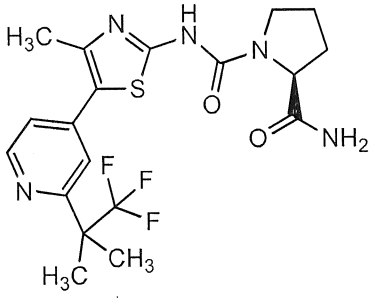
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định của IgG4 đột biến (S228P) (Đánh số EU)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 108)
LC	**Trình tự axit amin vùng cố định chuỗi kapa của người** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 109)
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định của IgG4 đột biến (S228P) thêm lysin (K) đầu C (Đánh số EU)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 110)
HC	**IgG1 kiểu dại** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 111)
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định của IgG1 đột biến (N297A) (Đánh số EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW

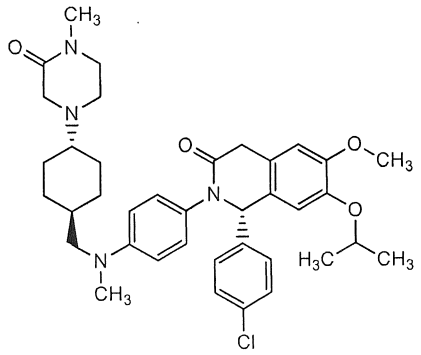
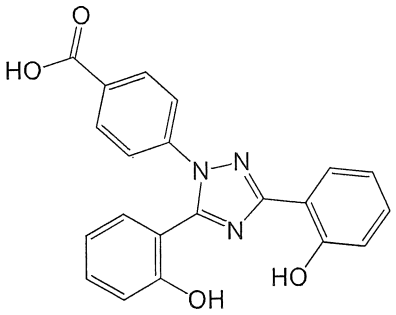
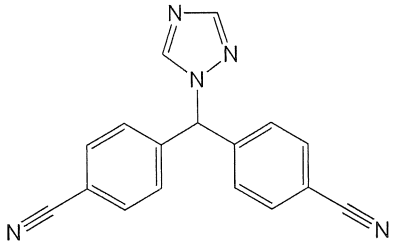
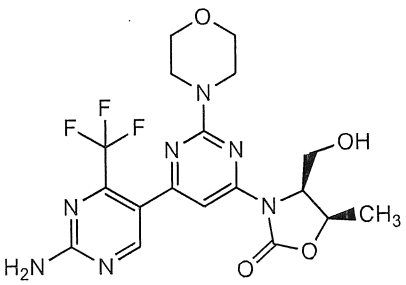
	QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định của IgG1 đột biến (D265A, P329A) (Đánh số EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 113)
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định của IgG1 đột biến (L234A, L235A) (Đánh số EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

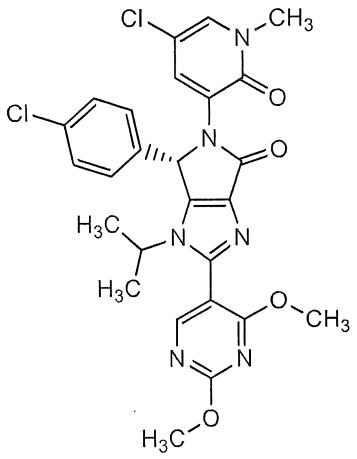
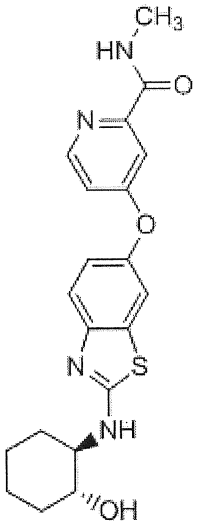
Bảng 6. Các chất điều trị được chọn lọc có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng TIM-3, *ví dụ*, làm chất điều trị đơn hoặc kết hợp với các chất điều biến miễn dịch khác được mô tả ở đây. Mỗi công bố được liệt kê trong Bảng này được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu toàn bộ nội dung của nó, bao gồm tất cả các công thức trong đó.

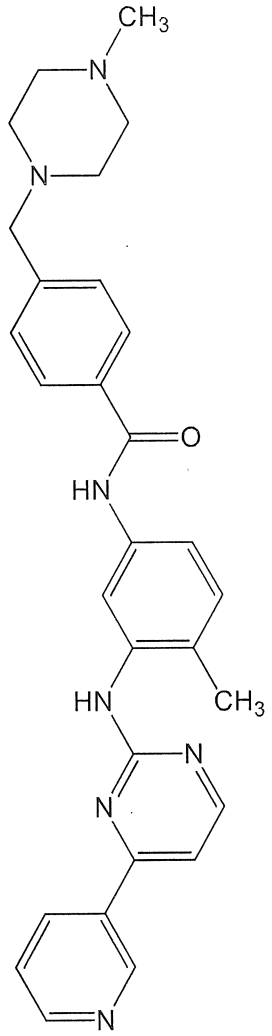
Hợp chất số	**Tên biệt dược Tên thương mại**	**Công thức của hợp chất**	**Các công bố patent/đơn patent**
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohydrat TASIGNA®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791

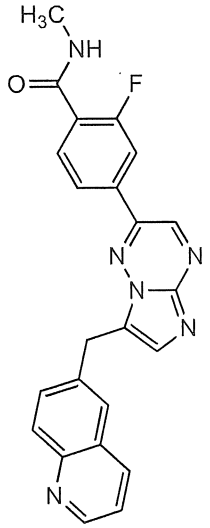
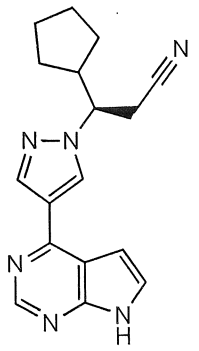
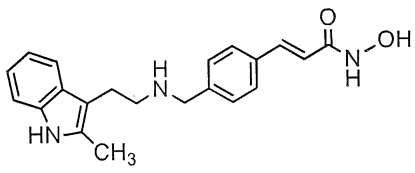
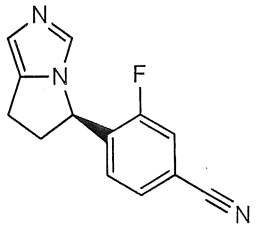
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002

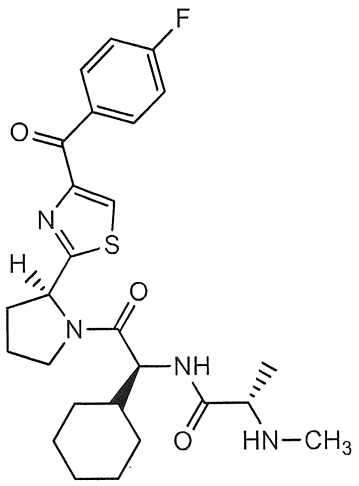
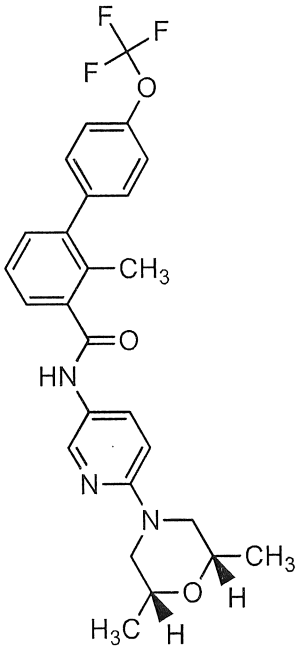
A6	Buparlisib		WO 2007/084786
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Chất ức chế CYP17	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1

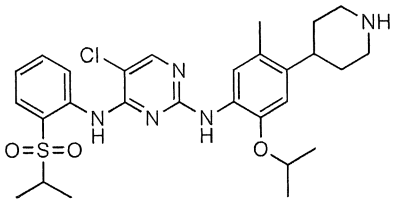
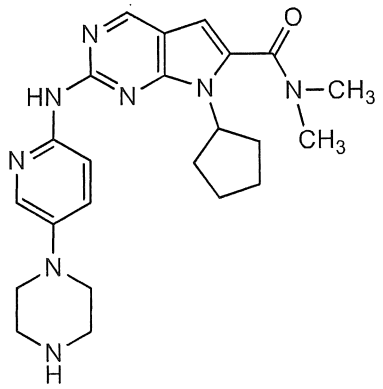
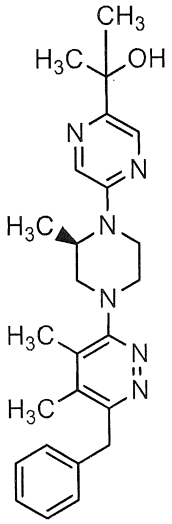
A10			WO 2011/076786
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574

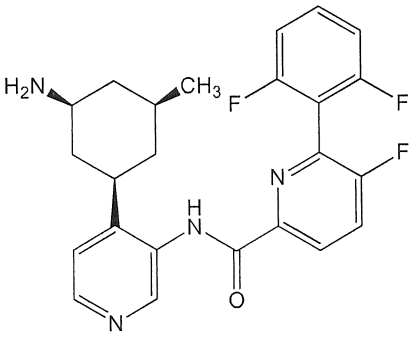
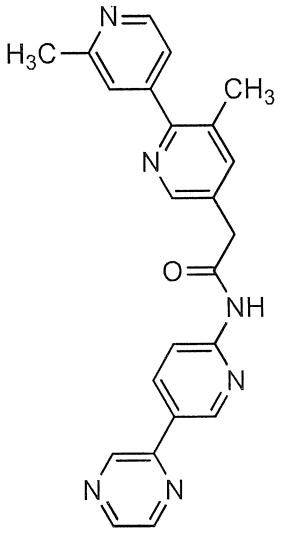
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

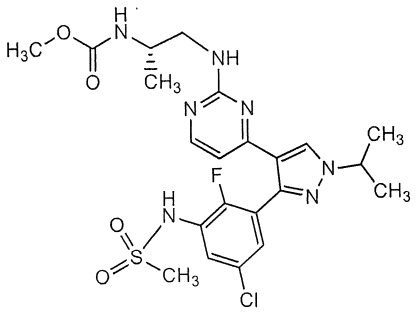
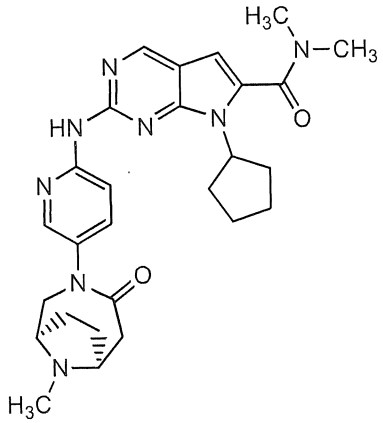
A16	Imatinib mesylat GLEEVEC®	 Mesylat	WO 1999/003854
A17			EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645

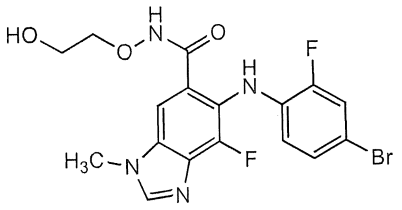
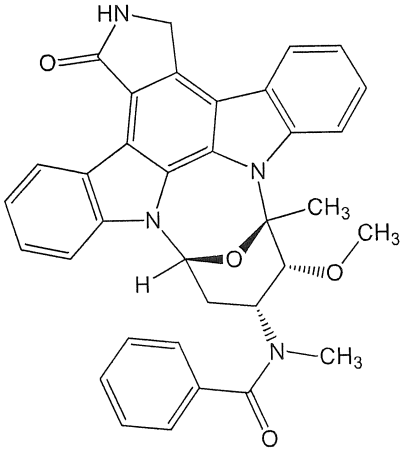
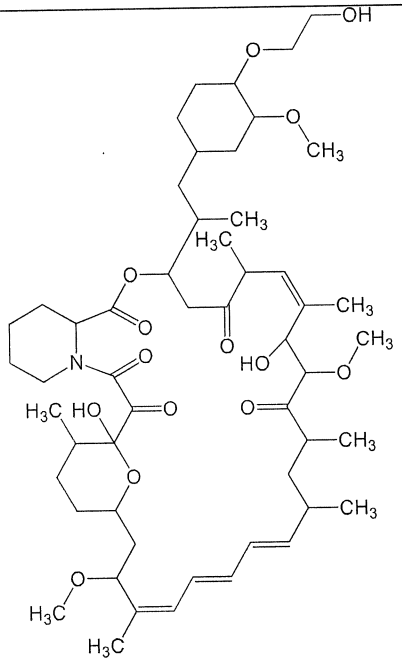
		 Muối dihyđro clorua	
A18	Ruxolitinib Phosphat JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

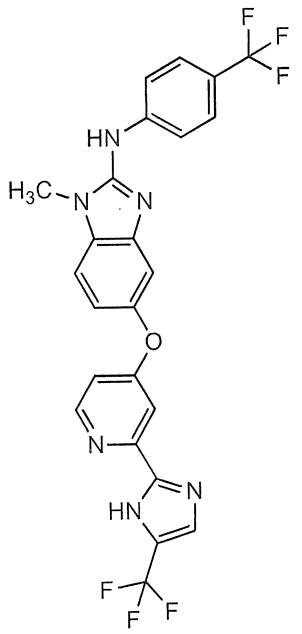
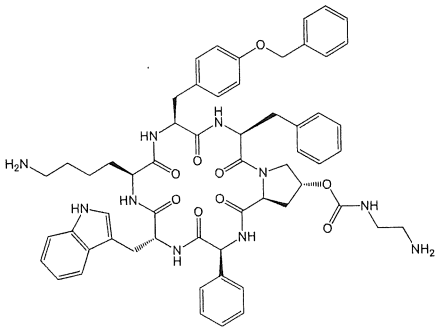
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	Sonidegib Phosphat		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563

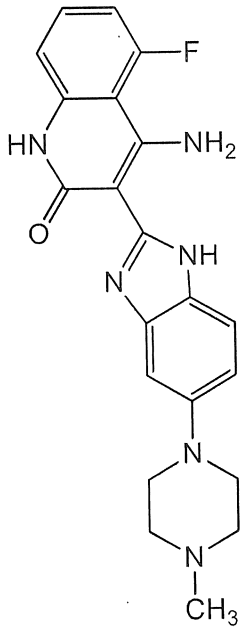
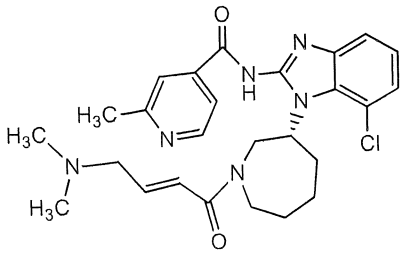
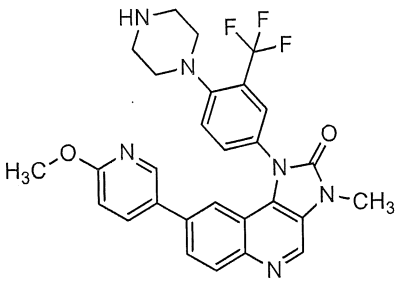
A23	xeritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120

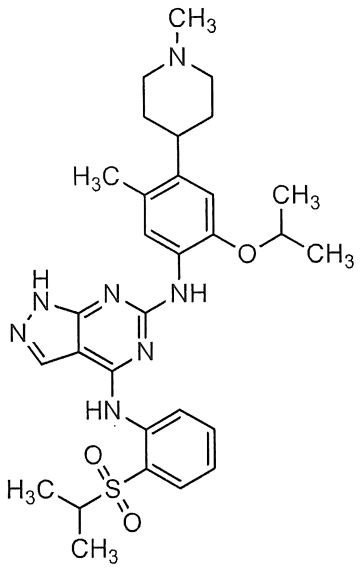
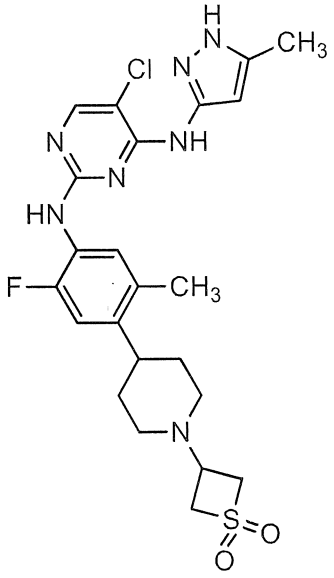
A26		Kháng thể đơn dòng của người với PRLR	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849

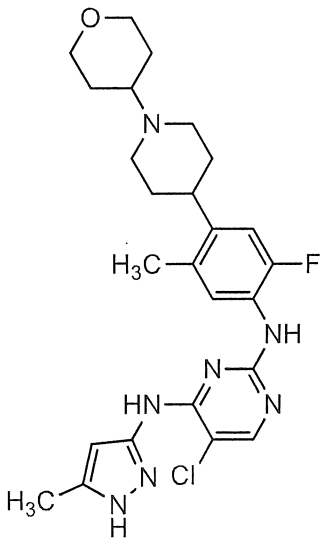
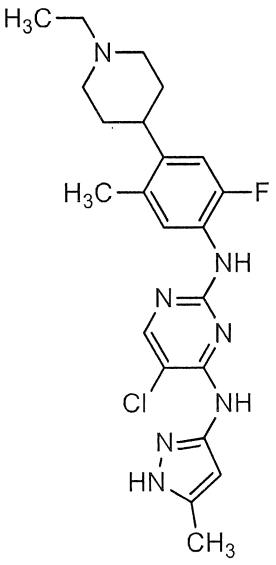
A29	Encorafenib		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Kháng thể đơn dòng của người với HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		Thể liên hợp dược chất-kháng thể (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (xem Bảng 1, đoạn [00191]) Phần tử nối: SMCC (xem đoạn [00117] Payload: DM1 (xem đoạn [00111] Ngoài ra xem trong yêu cầu bảo hộ số 29
A33		Kháng thể đơn dòng hoặc Fab với M-CSF	WO 2004/045532

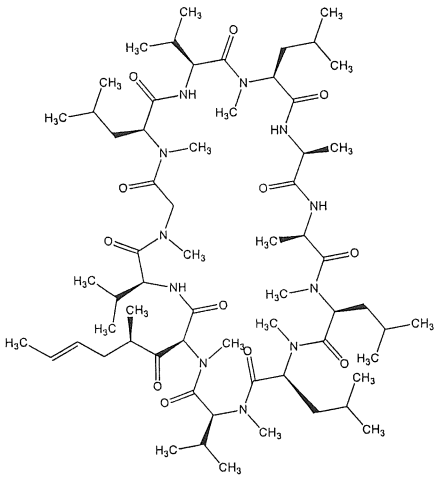
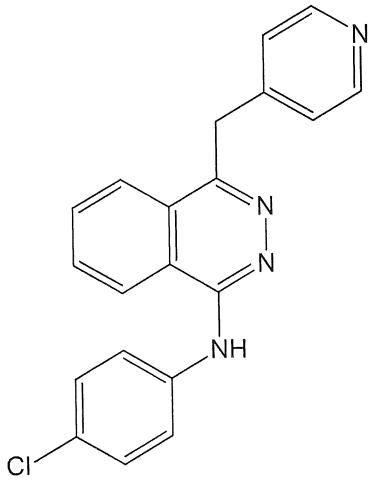
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
A35	Midostaurin		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	Everolimus AFINITOR®		WO 2014/085318

A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	Pasireotit diaspartat SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7,473,761

A39	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

			
A45			WO 2010/002655

A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122
A47	Vatalanib sucxinat	 sucxinat	WO 98/35958
A48		Chất ức chế IDH	WO2014/141104
A49		Chất ức chế BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Chất ức chế cRAF	WO2014/151616
A51		Chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913

Bảng 7. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 8. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 9. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 10. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 11. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 12. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 13. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 14. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 15. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Bảng 16. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Đặc điểm hóa ABTIM3 và các kháng thể kháng TIM-3 khác.

Tập hợp các kháng thể kháng TIM-3 được thử nghiệm gắn kết với các tế bào TIM-3. Hằng số phân ly (K_D) của hai kháng thể này, ABTIM3 và kháng TIM-3 #2, được đo bằng cộng hưởng từ plasmon bề mặt, được tóm tắt trong Fig. 2A. Trong các Fig. 2B và 2C, sự gắn kết của các kháng thể kháng TIM-3 khác nhau, bao gồm ABTIM3, với các tế bào được chuyển nhiễm TIM-3 của người được đo sử dụng đếm tế bào chảy. Tiếp theo, ba kháng thể, ABTIM3, kháng TIM-3 #2, và kháng TIM-3 #3, và kháng thể đối chứng được thử nghiệm về khả năng gắn với TIM-3 của khỉ cynomolgus trong các tế bào được chuyển nhiễm cynoTIM-3. Fig. 2D cho thấy rằng ABTIM3 có ái lực cao nhất đối với TIM-3 của khỉ cynomolgus trong số ba kháng thể được kiểm tra. Fig. 2E kiểm tra bảy kháng thể kháng TIM-3 của người về khả năng gắn với TIM-3 của khỉ cynomolgus, và cho thấy rằng ABTIM3 gắn với ái lực cao nhất. Nói chung, các thí nghiệm này biểu thị rằng ABTIM3 có ái lực mạnh (dưới-nanomol) đối với TIM-3 của người và TIM-3 của khỉ cynomolgus.

Khả năng của ba kháng thể kháng TIM-3, bao gồm ABTIM3, gắn với TIM-4 của người biểu hiện trong các tế bào CHO và TIM-3 của chuột biểu hiện trong các tế bào cũng được đo bằng đếm tế bào chảy. TIM-3 của người có khoảng 23% trình tự giống với TIM-4 của người. TIM-3 của chuột có khoảng 66% trình tự giống với TIM-3 của người và 64% trình tự giống với TIM-3 của khỉ cynomolgus. Kết quả từ các thử nghiệm này cho thấy rằng ABTIM3 không gắn với TIM-4 của người. ABTIM3 cũng không phản ứng chéo với TIM-3 của chuột. Kết hợp với các kết quả thử nghiệm được mô tả trước đó, kháng thể ABTIM3 đặc hiệu đối với TIM-3 của người và TIM-3 của khỉ cynomolgus.

Trong thí nghiệm ngăn chặn chéo, ABTIM3 đã cho thấy việc ngăn chặn chéo kháng TIM-3 #2, gợi ý rằng các kháng thể này gắn với các epitop gần nhau, và có thể là gối chồng lên nhau, mặc dù hai epitop này không nhất thiết là đồng nhất.

Khả năng của các kháng thể TIM-3, *ví dụ*, ABTIM3, gắn với PBMC được kích hoạt biểu hiện TIM-3 cũng được đánh giá. Toàn bộ PBMC của người từ bên cho được kích thích trong 10 ngày bằng CD3/CD28 gắn đĩa (mỗi chất có nồng độ 1μg/ml), khi có mặt 10ng/ml IL-12 của người tái tổ hợp. Các tế bào được ficoll hóa để loại bỏ các tế bào chết

và tái hoạt hóa trong ba ngày bằng cùng một kích thích. Các kháng thể gắn với TIM-3, *ví dụ*, ABTIM3 và kháng TIM-3 #2, được so sánh, và các kháng thể kháng PD-1, các kháng thể kháng PD-L1, và các kháng thể kháng LAG-3, và IgG1 của chuột được sử dụng làm kháng thể đối chứng. Các tế bào được ủ với các kháng thể ở các nồng độ khác nhau từ 0,001 đến 100μg/ml, và kháng thể gắn kết với các tế bào này được phân tích bằng đếm tế bào chảy. Các tế bào được chắn đối với các quần thể dương tính CD4 hoặc CD8, và cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) đối với mỗi kháng thể và nồng độ được dựng thành đồ thị. Các giá trị hằng số phân ly (K_D) sau đó được tính toán. Các kết quả từ những thử nghiệm này được biểu diễn trong bảng 7 dưới đây.

Bảng 7. Giá trị K_D của kháng thể kháng TIM-3 gắn kết với PBMC được kích hoạt

Kháng thể	**K_D PBMC chắn CD4**	**K_D PBMC chắn CD8**
ABTIM3	0,29nM	0,30nM
Kháng TIM-3 #2	2,84nM	3,14nM
Đối chứng kháng PD-L1	0,20nM	0,30nM
Đối chứng kháng LAG-3		2,33nM
Đối chứng kháng PD-1	22,8nM	85,9nM

Các kết quả này chứng minh rằng ABTIM3 có khả năng gắn với TIM-3 được biểu hiện trên PBMC được kích hoạt.

Ví dụ 2. Phân tích miền của kháng thể kháng TIM-3 gắn kết với TIM-3.

TIM-3 có miền IgV và miền muxin ngoại bào. Các miền này của TIM-3 gắn bằng mỗi của năm kháng thể được xác định bằng cách sử dụng cấu trúc tái tổ hợp đã thay thế miền IgV của TIM-3 với miền IgV của PD-1, và cấu trúc này được mô tả trong Fig. 3A. Fig. 3B cho thấy rằng kháng thể đơn dòng kháng TIM-3 này (kháng TIM-3 #3), và hai kháng thể đơn dòng đối chứng kháng PD-L1 (kháng PD-L1 #1 và #2), gắn với protein thể khảm của Fig. 3A, trong khi kháng TIM-3 #2 và ABTIM3 về cơ bản là không gắn. Kết quả này gợi ý rằng các kháng thể đơn dòng kháng TIM-3 kháng TIM-3 #2 và ABTIM3 gắn với miền IgV của TIM-3, trong khi kháng TIM-3 #3 gắn với miền muxin của TIM-3. Các giá

trị hằng số phân ly (K_D) được tính toán đối với mỗi kháng thể thử nghiệm cho cấu trúc tái tổ hợp được biểu diễn trong bảng 8.

Bảng 8. Giá trị K_D gắn kết với cấu trúc PD-L1 IgV/muxin TIM-3

Kháng thể	Kháng nguyên	K_D
Kháng PD-L1 #1	miền IgV PD-L1	0,52nM
Kháng PD-L1 #2	miền IgV PD-L1	0,38nM
Kháng TIM-3 #3	miền muxin TIM-3	2,71nM
Kháng TIM-3 #2	TIM-3	Không gắn kết với protein thể khảm này
ABTIM3	TIM-3	Không gắn kết với protein thể khảm này

Ví dụ 3. TIM-3 gắn kết với PtdSer bị khóa bởi kháng thể kháng TIM-3.

TIM-3 gắn với PtdSer (phosphatidylserin), lipit được đặc trưng là có trên bề mặt các tế bào chết theo chương trình và không có trên các tế bào bình thường. Các tế bào WR19L(Fas) được xử lý kháng CD95 được nuôi cấy dưới các điều kiện thúc đẩy tích tụ PtdSer trên bề mặt tế bào (lật PtdSer từ bên trong màng ra bên ngoài màng tiếp xúc cảm ứng tế bào chết theo chương trình). TIM-3-Ig (miền ngoại bào huTIM-3 dung hợp với vùng Fc Ig) được thêm vào các tế bào này, và việc gắn kết của TIM-3-Ig với các tế bào này được đánh giá khi có mặt các kháng thể khác nhau. Như được biểu diễn trong Fig. 4, một số mAb kháng TIM-3, bao gồm ABTIM3, kháng TIM-3#5, và kháng TIM-3 #2, ức chế gắn kết của TIM-3 với PtdSer.

Ví dụ 4. Tiết IFN-gama của các tế bào CD4+ được tăng cường bởi các kháng thể TIM-3.

Khả năng của bốn kháng thể tăng cường tiết IFN-gama và tăng sinh các tế bào CD4+ được kích thích IL-12 được thử nghiệm. Thử nghiệm này sử dụng quan sát rằng liều cao của IL-12 cảm ứng biểu hiện TIM-3 và tạo ra kiểu hình suy mòn trong các tế bào T (xem Yang et al., J. Clin. Invest. 122:4 p1271 2012). Fig. 5A biểu diễn bốn tấm ảnh, mỗi tấm biểu thị kết quả của một thí nghiệm trong đó các tế bào được tiếp xúc với kháng thể được chọn từ ABTIM3, kháng TIM-3 #2, mIgG1, và kháng kháng thể PD-L1 (đối chứng kháng PD-L1). Sau khi tái kích thích PMA/ionomyxin và cố định và thấm hóa của tế bào,

nồng độ IFN-gama thu được được đo bằng đếm tế bào chảy (trục y) và tăng sinh được đo bằng huỳnh quang CFSE (trục x). Fig. 5B đinh lượng biểu hiện IFN-gama trong tế bào được tiếp xúc với bốn kháng thể này. Từ trái sang phải, các thanh trong Fig. 5B tương ứng với kháng thể ABTIM3, kháng TIM-3 #2, đối chứng kháng PD-L1, và mIgG1.

Ví dụ 5. Ngăn chặn TIM-3 tăng cường hoạt động chức năng *in vitro*.

5.1 Ngăn chặn TIM-3 tăng cường hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các tế bào NK tinh sạch

TIM-3 được biểu hiện ở mức cao nội gen trên các tế bào NK (tế bào giết tự nhiên); sự biểu hiện của nó còn được cảm ứng trên các tế bào NK được hoạt hóa. TIM-3 có thể hoạt động để chế ngự chắc năng tế bào NK, thực hiện như các thụ thể ức chế khác. Xem Ndhlovu et al., Blood 119:3734, 2012, và Silva et al., Cancer Immunol Res 2:410, 2014. Theo đó, khả năng của ABTIM3 và các kháng thể kháng TIM-3 khác để tăng cường hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK được thử nghiệm.

Trong thử nghiệm này, các tế bào NK được tinh sạch từ máu toàn phần bằng quy trình chọn lọc hạt âm tính và sau đó được ủ với kháng thể (10μg/mL) ở 37°C. Sau 1 giờ, các tế bào K562 đích được thêm. Sau khi ủ 4 giờ ở 37°C, phần trăm tế bào K562 giết được đo. Kháng thể ABTIM3 dẫn đến nồng độ tế bào K523 giết tăng so với kháng TIM-3 #2 hoặc đối chứng isotyp.

5.2 Ngăn chặn TIM-3 làm gia tăng tăng sinh từ dịch nuôi cấy đồng thời DC-T tự thân

TIM-3 có thể được biểu hiện trên các tế bào đuôi gai (DC) và tế bào T. Các tế bào T non và các tế bào đuôi gai được phân lập từ các mẫu của đối tượng cho. Các tế bào T non và DC thông thường được nuôi cấy đồng thời trong bốn ngày khi có mặt kháng CD3/CD28. ABTIM3 được thêm vào ở các liều lượng khác nhau, 0,01μg/mL, 0,1μg/mL, 1μg/mL, 5μg/mL, và 25μg/mL, vào dung dịch nuôi cấy đồng thời này. Tăng sinh tế bào được phát hiện bằng thử nghiệm tăng sinh CFSE, dựa trên sự pha loãng CFSE nhuộm để phát hiện các tế bào tăng sinh.

Như được biểu diễn trong Fig. 22, sự có mặt của ABTIM3 ở mỗi liều thử nghiệm đều gây ra sự gia tăng tăng sinh ở các tế bào, như được đại diện bởi các tế bào được pha loãng bằng CFSE, so với các mẫu không chứa kháng thể và chứa đối chứng isotyp (IgG1) của chuột.

Ví dụ 6. Đặc điểm hóa kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người.

6.1 Tạo ra kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người

Kháng thể kháng TIM-3 của chuột-ABTIM3 được làm giống như của người bằng cách ghép CDR, *ví dụ*, được trình bày trong bảng 3, với vùng cố định IgG4 của người, có vùng bản lề được cố định mang đột biến S228P. Các cải biến bổ sung được tạo ra với CDR2 của chuỗi nặng bằng cách đột biến vị trí loại amin giả định từ N ở vị trí 6 của HCDR (Kabat), hoặc vị trí 4 của HCDR2 (Chothia) thành S hoặc Q để loại bỏ vị trí loại amin này. Các cải biến khác bao gồm việc sử dụng các khung hoạt động biến đổi. Các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ độc nhất được gắn kết trong nhiều tổ hợp khác nhau để tạo ra thư viện nhỏ của các mAb được làm giống như của người độc nhất.

6.2 Thử nghiệm gắn kết

Khả năng gắn kết của mAb được làm giống như của người được tạo ra được kiểm tra bằng sự gắn kết cạnh tranh với kháng thể kháng TIM-3 của chuột gốc ban đầu trong thử nghiệm phân loại hoạt hóa huỳnh quang. Biểu đồ đại diện mô tả kết quả từ thử nghiệm cạnh tranh dựa trên FAC so sánh gắn kết giữa kháng thể kháng TIM-3 của chuột gốc ban đầu và 4 kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người (ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum07, và ABTIM3-hum08), và đối chứng hIgG4 được biểu diễn trong Fig. 7.

Kết quả từ nhiều thử nghiệm gắn kết Biacore cộng hưởng Plasmon bề mặt cho tập hợp các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người được tóm tắt trong bảng 9.

Bảng 9. Giá trị K_D Biacore cho tập hợp các kháng thể kháng TIM-3

Dòng	KD (nM)	KD (nM)	KD (nM)	KD (nM)

	4.7.14	4.29.14	5.1.14	5.30.14
ABTIM3-hum02		0,308	0,269	0,174
ABTIM3-hum03		0,351	0,16	0,314
ABTIM3-hum05		0,313	0,279	0,332
ABTIM3-hum06		0,498	0,214	0,364
ABTIM3-hum09				0,161
ABTIM3-hum10				0,107
ABTIM3-hum11				0,194
ABTIM3-hum12				0,355
ABTIM-hum01				0,23
ABTIM-hum04				0,172
ABTIM3-hum01	0,103		0,114	0,193
ABTIM3-hum07	0,135		0,199	0,196
ABTIM3-hum08	0,123		0,309	0,175
ABTIM3-hum04	0,216			

Tất cả cả mAb được làm giống như của người được kiểm tra được chứng minh là có ái lực tương đối giống nhau và giống với kháng thể kháng TIM-3 của chuột gốc ban đầu, trong vòng 0,1-0,5nM K_D.

6.3. Gắn kết với các tế bào TIM-3

Các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người được thử nghiệm gắn kết với các tế bào TIM-3 sử dụng thử nghiệm phân loại hoạt hóa huỳnh quang và thử nghiệm Biacore, được mô tả trong Ví dụ 1. Trong Fig. 8A, sự gắn kết của các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người khác nhau với các tế bào được chuyển nhiễm TIM-3 của người được đo sử dụng đếm tế bào chảy. ABTIM3 được sử dụng làm đối chứng dương. Các đối chứng âm bao gồm hIgG4, dê kháng Ab-FITC thứ cấp của người, và dê kháng Ab-FITC thứ cấp của chuột. Kết quả từ thử nghiệm cạnh tranh đếm tế bào chảy được sử dụng để xác định hằng số phân ly (K_D) đối với các tế bào biểu hiện TIM-3 của người, như được biểu diễn trong bảng 10 dưới đây.

Bảng 10. Giá trị K_D gắn kết với các tế bào biểu hiện huTIM-3.

Kháng thể	**K_D (nM)**
ABTIM3-hum03	0,887

ABTIM3-hum11	0,906
ABTIM3-hum21	0,917
ABTIM3	1,04

Thử nghiệm gắn kết cạnh tranh cũng được tiến hành để đánh giá sự gắn kết của các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người, ABTIM3-hum03 và ABTIM3-hum11, với các tế bào biểu hiện TIM-3 của người, trong đó có mặt kháng thể của chuột gốc ban đầu, ABTIM3. Như được biểu diễn trong Fig. 8B, các kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người cạnh tranh với ABTIM3.

Giá trị K_D đối với hai kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người cho các protein dung hợp TIM-3-Ig tái tổ hợp được thử nghiệm bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt trong thử nghiệm Biacore, như được biểu diễn trong bảng 11.

Bảng 11. Giá trị K_D Biacore cho TIM-3-Ig

		cynoTIM-3/Fc	**huTIM-3/his**	**mTIM-3/his**	**ratTIM-3/Fc**
ABTIM3-hum03	KD(M)	1,04E-09	1,24E-10		
	KD(M)	3,89E-09	1,84E-10		5,10E-08
	KD(M)	3,08E-09	7,58E-11		
	Mean KD(M)	2,67E-09	1,28E-10		
ABTIM3-hum11	KD(M)	1,24E-09	1,55E-10		
	KD(M)	3,14E-09	2,26E-10		
	KD(M)	5,04E-09	1,09E-10		2,97E-07
	KD trung bình (M)	3,14E-09	1,63E-10		

Các kết quả này cho thấy rằng các kháng thể TIM-3 được làm giống như của người có ái lực gắn kết giống với các protein của người và của khỉ cynomolgus. Các kháng thể TIM-3 được làm giống như của người cho thấy ái lực gắn kết rất yếu với protein TIM-3/Fc của chuột, theo thứ tự là 1/1000 so với ái lực gắn kết với huTIM-3/Fc.

Ví dụ 7: Cấu trúc tinh thể tia Xcủa phức TIM-3 của người /Fab ABTIM3-hum21

Cấu trúc tinh thể của TIM-3 của người (miền IgV, SEQ ID NO: 220, Bảng 12) gắn với mảnh Fab của kháng thể kháng TIM-3 được làm giống như của người ABTIM3-hum21 (SEQ ID NO: 221 và 222, Bảng 12) được xác định. Như được chi tiết dưới đây, TIM-3 được đồng biểu hiện với Fab MGB220 trong các tế bào của động vật có vú để tạo ra phức tinh sạch. Sau đó, biểu đồ tinh thể học protein được sử dụng để tạo ra dữ liệu phân giải phân tử cho TIM-3 đã gắn kết với Fab ABTIM3-hum21 để xác định epitop. ABTIM3-hum21, kháng thể được làm giống như của người từ kháng thể của chuột gốc ban đầu, chứa khung hoạt động IgG1 và chuỗi nặng biến đổi SEQ ID NO: 84, và chuỗi nhẹ biến đổi SEQ ID NO: 88. ABTIM3-hum21 khác ở chỉ một axit amin trong CDR2 chuỗi nặng so với các kháng thể kháng TIM được làm giống như của người khác được mô tả ở đây và axit amin khác biệt (Gln55) này cách xa (> 6Å) epitop và do đó không thay đổi gắn kết kháng nguyên, biểu thị rằng kết quả cấu trúc tinh thể thu được có thể sử dụng với các kháng thể được làm giống như của người khác được mô tả ở đây.

7.1 Sản xuất Protein

Các trình tự của TIM-3 và Fab ABTIM3-hum21 được tạo ra cho biểu đồ tinh thể được trình bày trong bảng 12. Cấu trúc của TIM-3 chứa các gốc 22 đến 130 (gạch chân) của TIM-3 của người (UniProt identifier Q8TDQ0, SEQ ID NO: 129), theo các gốc đầu N và đầu C từ vectơ biểu hiện tái tổ hợp (được biểu diễn bằng các chữ các thường, SEQ ID NO: 130). Trình tự tín hiệu đầu N từ chuỗi nhẹ kapa IgG của chuột được sử dụng để biểu hiện được tiết của TIM-3 và bị cắt khi biểu hiện, để lại đầu N nguyên vẹn của TIM-3. Đầu C của TIM-3 được dung hợp với đuôi tag 6x His (SEQ ID NO: 133) để tinh sạch. Với Fab ABTIM3-hum21, trình tự chuỗi nặng (SEQ ID NO: 131) và và chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 132) được biểu diễn.

Bảng 12: Các trình tự axit amin được sử dụng để xác định cấu trúc tinh thể

Cấu trúc	Trình tự axit amin	SEQ ID NO

TIM-3 của người (Q8TDQ0)	MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYL PCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTD ERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSG IYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDF TAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLAN ELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIF GALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAE GIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPL GCRFAMP	129
Cấu trúc biểu hiện TIM-3 của người	metdtlllwvlllwvpgstgSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAA PGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYW TSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIP GIMNDEKFNLKLVIKhhhhhh	130
Fab ABTIM3-hum21 chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMH WVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATM TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTH	131
Fab ABTIM3-hum21 chuỗi nhẹ	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLM QWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132

TIM-3 được đồng biểu hiện với Fab ABTIM3-hum21 trong các tế bào Expi293® để tạo ra phức cho biểu đồ tinh thể. Cụ thể là, 0,3mg plasmit mã hóa TIM-3 được trộn với 0,15mg plasmit mã hóa chuỗi nặng của Fab ABTIM3-hum21 và 0,15mg plasmit mã hóa chuỗi nhẹ của Fab ABTIM3-hum21, được pha loãng trong 30ml môi trường Opti-meM® I (Life Technologies), và được ủ với 1,5mg Polyetylenimin (Polysciences) trong 30ml của môi trường này trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được thêm vào 0,6L tế bào Expi293® sinh trưởng trong huyền phù trong môi trường biểu hiện Expi293® (Life Technologies) ở 2 triệu tế bào/ml ở 37°C với 8% CO_2 để chuyển nhiễm. Sau 5 ngày, môi trường chứa phức TIM-3/Fab ABTIM3-hum21 này được thu lại bằng ly tâm. 5ml nhựa Ni-NTA được thêm vào trong môi trường này và được khuấy ở 4°C qua đêm. Ngày kế tiếp, xác hạt này được bao gói vào trong cột trọng lực và được rửa bằng Hepes 25 mM pH 7,4, NaCl 150mM

(HBS) được bổ sung imidazol 20mM. Phức này được chiết bằng 3 lần thể tích cột (column volume-CV) HBS với imidazol 500mM, và sau đó được thẩm tách trong HBS ở 4°C qua đêm. Ngày kế tiếp, phức này được ủ với tỷ lệ 1/10 (khối lương/khối lượng-w/w) PNGazaF (được tinh sạch nội bộ) ở 37°C qua đêm để loại bỏ glycosyl hóa liên kết N. Sau khi loại bỏ glycosyl, hỗn hợp này được gắn lại với 5ml nhựa Ni-NTA, rửa bằng HBS để loại bỏ PNGaseF và chiết bằng HBS cộng imidazol 500mM. Sau đó, dịch chiết được cô đặc và được tải lên trên cột loại trừ kích thước HiLoad 16/600 Superdex 75 PG (GE Healthcare) được cân bằng trong HBS. Các phân đoạn đỉnh chứa phức TIM-3/ Fab ABTIM3-hum21 tinh sạch được phân tích bằng SDS-PAGE, được gom lại và cô đặc để kết tinh.

7.2 Tinh thể hóa và xác định cấu trúc

Phức TIM-3/Fab ABTIM3-hum21 được cô đặc đến 12,5mg/ml, ly tấm ở tốc độ 20.000g trong 10 phút, và được sàng lọc để tinh thể hóa. Các tinh thể cho thu thập dữ liệu được phát triển bằng cách treo khuếch tán bay hơi giọt ở 20°C. Chi tiết là, 0,1µl phức TIM-3/Fab ABTIM3-hum21 được trộn với 0,1µl dung dịch chứa bao gồm kali Phosphat bazơ bậc một 0,04M, PEG 8000 16% (khối lượng/thể tích w/v) và Glycerol 20% (thể tích/thể tích-v/v). Sau đó, giọt này được cân bằng kháng với 45µl dung dịch chứa này. Trước khi thu thập dữ liệu, các tinh thể được làm lạnh nhanh trong nitơ lỏng.

Dữ liệu nhiễu xạ ở chùm tia 17-ID ở nguồn photon cao (Argonne National Laboratory, USA), và được xử lý sử dụng Autoproc (bản 1.1.5, Global Phasing, LTD). Dữ liệu của TIM-3/ Fab ABTIM3-hum21 được xử lý với 2,0Å trong nhóm không gian $P2_1$ với các chiều của ô tinh thể a= 84,3Å, b= 93,0Å, c= 85,3Å, alpha= 90°, beta= 114°, và gama= 90°. Cấu trúc của phúc này được lý giải bằng sự thế chỗ phân tử sử dụng Phaser (bản 2.5.5, McCoy *et al.*, (2007) J. Appl. Cryst. 40:658-674) với các cấu trúc của TIM-3 của chuột (PDB ID: 3KAA) và Fab (cấu trúc nội bộ) làm các mô tính tìm kiếm. Mô hình cuối cùng được xây dựng trong COOT (bản 0.6 pre, Emsley & Cowtan (2004) Acta Cryst. D60:2126-2132) và được tinh chỉnh sử dụng Phenix (bản 1.9, Afonine *et al.*, (2012) Acta Cryst. D68:352-367). Các giá trị R_{work} và R_{free} tương ứng là 17,5% và 22,1%; và giá trị độ lệch hiệu dụng (căn bậc hai giá trị trung bình bình phương-r.m.s) của chiều dài liên kết và góc liên kết tương ứng là 0,007Å và 1,1°.

Epitop được xác định là các gốc của TIM-3 chứa các phân tử nằm trong vòng 5Å với nguyên tử bất kỳ trong Fab ABTIM3-hum21, được nhận diện bằng CONTACT trong bộ chương trình CCP4 (bản 6.2.0, Winn *et al.*, (2011) Acta. Cryst. D67:235-242) và được liệt kê trong bảng 13. Có hai bản sao của phức TIM-3/Fab ABTIM3-hum21 trong đơn vị không đối xứng (đơn vị độc nhất nhỏ nhất trong tinh thể), chỉ các gốc tiếp xúc kháng thể này là phần chung ở cả hai bản sao được kể như là các gốc epitop.

7.3 Epitop của ABTIM3-hum21 trên TIM-3

Cấu trúc tinh thể của phức TIM-3/Fab ABTIM3-hum21 được sử dụng để xác định epitop của ABTIM3-hum21 trên TIM-3. Bề mặt tương tác trên TIM-3 bởi ABTIM3-hum21 được tạo thành từ một số trình tự liên tục và không liên tục (*tức là* không liền kề): các gốc tên là Val24, Glu25, Tyr26, Phe39, Tyr40, Thr41, Gly56, Ala57, Cys58, Pro59, Val60, Phe61, Ser105, Gly106, Ile107, Asn119, Asp120, Glu121, Lys122, Phe123, Asn124, Leu125, Lys126, Leu127, và Val128 như được chi tiết trong bảng 13. Các gốc này tạo ra epitop dạng cấu hình ba chiều điển hình được nhận biết bởi ABTIM3-hum21 (Fig. 9).

Bảng 13: Tương tác giữa TIM-3 của người và ABTIM3-hum21. Các gốc TIM-3 được đánh số như trong UniProt entry Q8TDQ0 (SEQ ID NO: 219). Các gốc kháng thể các được đánh số dựa trên trình tự trình tự axit amin dang thẳng của chúng (SEQ ID NO: 221 và 222) và các chuỗi tương ứng được gán nhãn ("H" đối với chuỗi nặng, "L" đối với Chuỗi nhẹ). Các gốc TIM-3 được biểu diễn ở đây có ít nhất một nguyên tử mằm trong vòng 5Å với nguyên tử trong ABTIM3-hum21, để chiếm các tương tác nhờ nước tiềm năng.

TIM-3		**ABTIM3-hum21**		
Axit amin	**Số**	**Axit amin**	**Số**	**Chuỗi**
Val	24	Ala	102	H
		Asp	98	L
Glu	25	Tyr	31	L
		Arg	96	L
Tyr	26	Tyr	31	L
Phe	39	Ser	31	H
		Tyr	52	H
Tyr	40	Ser	31	H

		Thr	28	H
Thr	41	Thr	28	H
Gly	56	Thr	34	L
Ala	57	Phe	103	H
		Thr	34	L
		Asn	57	L
		Tyr	53	L
		Ala	54	L
Cys	58	Tyr	53	L
		Asn	57	L
Pro	59	Asn	57	L
		Tyr	53	L
Val	60	Asn	57	L
		Tyr	53	L
		Val	58	L
		Ser	60	L
		Glu	59	L
Phe	61	Ser	60	L
Ser	105	Tyr	32	L
Gly	106	Tyr	31	L
		Tyr	32	L
Ile	107	Phe	103	H
		Thr	34	L
		Tyr	31	L
		Leu	36	L
Asn	119	Ser	60	L
Asp	120	Tyr	32	H
Glu	121	Tyr	32	H
		Thr	28	H
Lys	122	Tyr	32	H
		Gly	100	H
		Tyr	53	L
		Glu	59	L
Phe	123	Gly	100	H
		Gly	101	H
		Tyr	32	H
Asn	124	Phe	103	H
		Ala	102	H
		Pro	104	H
		Tyr	53	L
Leu	125	Ala	102	H
Lys	126	Ala	102	H
		Tyr	31	L

		Leu	36	L
		Ser	95	L
		Lys	97	L
Leu	127	Tyr	31	L
Val	128	Tyr	31	L
		Tyr	32	L

7.4 ABTIM3-hum21 *với* phối tử TIM-3

Việc nhận diện epitop của TIM-3 được nhận biết bởi kháng thể kháng TIM-3 biểu thị rằng sự gắn kết của một số phối tử của TIM-3 có thể bị gián đoạn bởi sự gắn kết kháng thể. Phối tử đã biết của TIM-3 bao gồm CEACAM-1, phosphatidylserin (PtdSer), HMGB1, và Galectin-9 (Gal-9).

Liên quan đến CEACAM-1, một nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng CEACAM-1 là phối tử cho TIM-3 được yêu cầu cho khả năng của nó để trung gian ức chế tế bào T, và tương tác này có vai trò cốt yếu trong điều hòa miễn dịch tự miễn và miễn dịch kháng khối u (Huang *et al.*, (2014) Nature). Nghiên cứu này cũng đã xác nhận các gốc axit amin cốt yếu của TIM-3 này trung gian gắn kết của nó với CEACAM-1 cả về hóa sinh và cấu trúc, cả về hóa sinh và cấu trúc (Fig. 10A). **Epitop** ABTIM3-hum21 trên TIM-3 gối chồng lên các gốc gắn kết CEACAM-1 này (Fig. 10A), bao gồm C58, N119 và K122. Ví dụ, K122 tạo liên kết hyđro N42 của CEACAM-1, nhưng bị chặn hoàn toàn bởi ABTIM3-hum21 (Fig. 10B). Sự chồng lên nhau của cấu trúc tinh thể thu được từ các phức TIM-3/ Fab ABTIM3-hum21 và phức TIM-3/CEACAM-1 (PDB ID: 4QYC) dẫn đến sự đụng độ lớn giữa ABTIM3-hum21 **và** CEACAM-1 (Fig. 10C). Gộp chung tất cả, các dữ liệu này gợi ý rằng ABTIM3-hum21 gián đoạn gắn kết CEACAM-1.

Liên quan đến PtdSer, vòng FG và vòng CC' của TIM-3 tạo ra một cái túi (pocket) (thường được đề cập đến là vị trí gắn kết phụ thuộc ion kim loại-MILIBS) đã được chứng minh bằng cấu trúc tinh thể để gắn đồng thời Ca^{2+} và PtdSer (DeKruyff, *et al.*, (2010) J Immunol. 184(4):1918-1930). Gắn kết này được cho là trợ giúp các tế bào biểu hiện TIM-3 chiếm và xâm nhập màng của các tế bào chết theo chương trình (trình diện PtdSer) để phá hủy. Cấu trúc tinh thể củaTIM-3/ Fab ABTIM3-hum21 biểu thị rằng ABTIM3-hum21 gắn các vòng cuộn gập gắn kết PtdSer của miền IgV của TIM-3 của người; và góc tấn công của kháng thể gợi ý nó sẽ ngăn sự xuyên màng nhờ PtdSer của TIM-3 (Fig. 11).

Liên quan đến HMGB1, nó đã được phát hiện là tương tác với TIM-3 để trợ giúp các tế bào đuôi gai đi kèm khối u ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh do axit nucleic (Chiba *et al.*, (2012) Nat. Immunol. 13(9):832-842). Gốc axit amin ở vị trí 62 của TIM-3 (Q ở chuột, E trong TIM-3 của người) đã được chứng minh là quan trọng để HMGB1 của chuột gắn kết với TIM-3 của chuột. E62 không có trong epitop ABTIM3-hum21, mặc dù nó rất gần với hai gốc V60 và F61 của epitop, do đó, có cơ hội để ABTIM3-hum21 có thể ngăn chặn gắn kết HMGB1 phụ thuộc vào góc tấn công của HMGB1 với TIM-3,

Liên quan đến Gal-9, nó đã được chứng minh là gắn TIM-3 của chuột để điều hòa âm đáp ứng miễn dịch Th1 (Zhu *et al.*, (2005) Nat. Immunol. 6(12):1245-1252). Tuy nhiên, người ta cũng đã phát hiện rằng TIM-3 của người trên các tế bào T không hoạt động như thụ thể của Gal-9 (Leitner *et al.*, (2013) PLoS Pathog. 9(3):e1003253). Từ cấu trúc của TIM-3 của người/Fab ABTIM3-hum21, một nửa vị trí gắn kết Gal-9 được đề xuất trong TIM-3 của chuột không được bảo toàn trong TIM-3 của người (N74 và N90 trong TIM-3 của chuột trở thành D74 và R89 trong TIM-3 của người), *tức là* một nửa vị trí này trong TIM-3 của người sẽ không có khả năng để gắn Gal-9. Một nửa vị trí còn lại (N33 và N99 trong TIM-3 của người) được bảo toàn nhưng xa với **epitop** ABTIM3-hum21 trên TIM-3 (Fig. 9A). Do đó, kể cả khi Gal-9 là phối tử của TIM-3 của người, ABTIM3-hum21 cũng không gián đoạn sự gắn kết của Gal-9 với TIM-3 của người.

7.5 Thiết lập thí nghiệm trao đổi hyđro-Đơteri

Các thí nghiệm HDx/MS được tiến hành sử dụng các phương pháp tương tự như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (Chalmers *et al.*, (2006) Anal. Chem. 78(4):1005-1014). Các thí nghiệm này được tiến hành trên nền (platform) HDx/MS Waters, bao gồm máy nạp mẫu tự động LEAP, nanoACQUITY UPLC và máy đo quang phổ khối lượng Synapt G2. Dung dịch đệm đơteri được sử dụng để đánh dấu khung protein (backbone) của TIM-3 của người (aa22-135; SEQ ID NO: 139) là HEPES 25mM, NaCl 150mM, $CaCl_2$ 5mM pH7,4 với deteri; Phần trăm tổng số của đơteri trong dung dịch là 94,2%. Với các thí nghiệm đánh dấu đơteri TIM-3 của người (aa22-135) khi vắng mặt kháng thể, 300pmol của TIM-3 của người (aa22-135), thể tích 7,7µl, được pha loãng sử dụng 100µl dung dịch đệm đơteri trong ống được được làm lạnh và được ủ trong 15 phút trên máy xoay ở 4°C.

Sau đó, phản ứng đánh dấu này được dừng bằng 100µl dung dịch dừng được làm lạnh ở 2°C trong năm phút, sau đó là được tiêm vào hệ thống LC-MS để thủy phân pepsin và phân tích peptit tự động.

Với các thí nghiệm đánh dấu đơteri TIM-3 của người (aa22-135) khi có mặt các kháng thể, 400pmol ABTIM3-hum03 hoặc ABTIM3-hum11 trước hết được cố định trên các hạt Thermo Protein G Plus và được nối chéo sử dụng disucxinimidyl suberat (DSS). Để tiến hành các thí nghiệm đánh dấu này, các hạt kháng thể (chứa 400pmol kháng thể) được ủ với 300pmol TIM-3 của người (aa22-135) trong 25 phút ở 4°C. Sau 25 phút, các hạt này được rửa bằng 200µl dung dịch đệm HEPES. Sau đó, 200µl dung dịch đệm đơteri được làm lạnh (87,5% đơteri) được thêm vào và phức này được ủ trong 15 phút ở 4°C. Sau 15 phút, dung dịch đệm đơteri được ly tâm nhanh để loại bỏ và phản ứng đánh dấu được làm ngừng bằng 200µl dung dịch đệm dừng trên đá trong 4 phút. Sau khi ly tâm nhanh mẫu này trong 30 giây trong máy ly tâm, dung dịch được ngừng này được nạp lên trên hệ thống LC-MS để thủy phân pepsin và phân tích peptit tự động.

Tất cả các thí nghiệm trao đổi đơteri được làm ngừng sử dụng TCEP 1M và urea 6M (pH 2,6). Sau khi làm ngừng, kháng nguyên đã trao đổi được làm đối tượng để thủy phân trực tuyến sử dụng cột Peptin được cố định Poroszym (2,1 x 30 mm) ở 12°C, sau đó được giữ lại trên cột giữ Waters Vanguard HSS T3. Peptit được chiết khỏi cột giữ và được phân tách trên cột Waters BEH C18 1 x 100mm (được giữ ở 1°C) ở tốc độ chảy 40µl/phút sử dụng min gradien 8,4 phút nhị phân 2 đến 35% B (pha động A 99,9% nước và 0,1% axit formic; pha động B là 99,9% axetonitril và 0,1% axit formic).

7.6 Kết quả trao đổi hyđro-đơteri

Với 93% trình tự TIM-3 của người được giám sát bởi trao đổi đơteri như được biểu diễn trong Fig. 18. Trong fig. này, mỗi thanh là một peptit được giám sát trong tất cả các this nghiệm trao đổi đơteri. Với các thí nghiệm phân biệt các trạng thái kháng thể gắn và không gắn, nó cung cấp thông tin để đánh giá sự khác nhau trong hấp thu đơteri giữa hai trạng thái này. Trong Fig. 19, giá trị âm biểu thị rằng phức TIM-3-kháng thể hấp thu đơteri ít hơn so với một mình TIM-3. Sự giảm hấp thu đơteri có thể do sự bảo vệ vùng này khỏi sự trao đổi đơteri hoặc ổn định hóa hệ thống liên kết hyđro. Ngược lại, giá trị dương biểu

thị rằng phức này hấp thu đoteri nhiều hơn so với một mình TIM-3. Sự tăng hấp thu đoteri có thể do bất ổn định hệ thống liên kết hyđro (tức là định vị được phần không cuộn gập của protein).

ABTIM3-hum03 có chung CDR tương đồng với ABTIM3-hum11 ngoại trừ ABTIM3-hum03 có glutamin ở vị trí 55 trong HCDR2 trong khi ABTIM3-hum11 có asparagin ở vị trí 55 trong HCDR2. ABTIM3-hum03 có chung vùng CDR với ABTIM3-hum21. Người ta mong đợi các kháng thể này có cùng epitop trên TIM-3. Từ Fig. 19 người ta quan sát thấy ABTIM3-hum03 và ABTIM3-hum11 thể hiện tập hợp đặc điểm bảo vệ giống nhau phù hợp với hai kháng thể có chung epitop giống nhau. Đánh giá gần hơn Fig. 19 cho thấy khi TIM-3 tạo phức với một trong hai kháng thể này nhiều vùng TIM-3 có sự bảo vệ đáng kể, đặc trưng là được xác định là bảo vệ nhỏ hơn hoặc bằng -0,5Da (Houde *et al.*(2010) J. Pharma. Sci. 100(6): 2071-2086). Việc quan sát sự bảo vệ trên diện rộng này gợi ý rằng gắn kết của một trong hai kháng thể với kháng nguyên TIM-3 này dẫn đến sự ổn định hệ thống liên kết hyđro trong TIM-3 dựa trên sự bảo vệ trên diện rộng này. Sự bảo vệ trên diện rộng này ngoài việc bảo vệ còn tạo ra sự che chắn epitop ở bề mặt phân cách kháng thể-kháng nguyên. Đã biết lượng đáng kể của sự bảo vệ trên diện rộng, hữu ích để xếp theo thứ tự các vùng được bảo vệ nhiều nhất của TIM-3 theo việc gắn kết kháng thể để phác họa các vùng dường như có liên quan trọng epitop. Các vùng TIM-3 được bảo vệ nhiều nhất theo sự gắn kết ABTIM3-hum03 hoặc ABTIM3-hum 11 các vùng 23-25 (EVE), 41-61 (TPAAPGNLVPVCWGKGACPVF, SEQ ID NO: 140), 73-77 (RDVNY, SEQ ID NO: 141), và 121-127 (EKFNLKL, SEQ ID NO: 142). So sánh các vùng được bảo vệ này với dữ liệu cấu trúc tinh thể tia X được tóm tắt trong bảng 13 cho thấy sự phù hợp nhất quán biểu thị rằng epitop được xác định bằng cấu trúc tinh thể tia X này có trong dung dịch.

Ví dụ 8: Biểu hiện TIM-3 trong bệnh ung thư

TIM-3 được biểu hiện trong nhiều loại bệnh ung thư khác nhau. Trong ví dụ này, một số phương pháp phân tích khác nhau được sử dụng và xác định bệnh ung thư với sự biểu hiện TIM-3 trong đó lợi ích điều trị có thể đạt được nhờ kháng thể kháng TIM-3,

8.1 Nhuộm hóa mô miễn dịch khối u

ABTIM-3 được sử dụng để nhuộm nhiều loại mô khối u khác nhau. Biểu hiện TIM-3 khối u được xác định trong bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, nguyên phát và bệnh ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn di căn, bệnh ung thư trực tràng-ruột, và các tế bào gốc bạch cầu trong AML.

8.2 Phân tích biểu hiện trong cơ sở dữ liệu TCGA và ICGC

Nói chung, biểu hiện TIM-3 được so sánh trong cơ sở dữ liệu bản đồ chung hệ gen bệnh ung thư (Cancer Genome Atlas) (TCGA) và cơ sở dữ liệu tổ hợp hệ gen ung thư quốc tế (ICGC). Các bệnh ung thư sau được xác định trong số các phần tử biểu hiện TIM-3 cao nhất: u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh ung thư biểu mô thận tế bào làm sạch thận (KIRC), bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình (GBM), ung thư biểu mô vòm họng (NPC), bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi (LUAD), ung thư biểu mô thận tế bào nhú thận (KIRP), bệnh u trung biểu mô (MESO), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML), và trong bệnh ung thư vú, các dạng nhỏ điều biến miễn dịch (IM) dạng bộ ba âm tính (TN) (Fig. 12).

Tiếp theo, bệnh ung thư được xác định được đặc trưng bởi biểu hiện TIM-3 cao kết hợp với biểu hiện cao các dấu chuẩn tế bào miễn dịch khác. Các dấu chuẩn tế bào miễn dịch khác bao gồm: dấu chuẩn tế bào T CD3e, dấu chuẩn tế bào điều hòa T FoxP3, dấu chuẩn tế bào giết tự nhiên NKp30, dấu chuẩn tế bào đại thực bào CD68, và dấu chuẩn tế bào đuôi thần kinh CD11c. Như được biểu diễn trong Fig. 12, các dấu hiệu bệnh ung thư với sự biểu hiện cao TIM-3 và các dấu chuẩn tế bào miễn dịch khác đã được xác định. Biểu hiện "cao" được định lượng bằng các chất biểu hiện tứ vị 3rd (hoặc đỉnh 25%) qua hơn 34.000 trường hợp. Đối với TIM-3 và CD3e, các chỉ thị hàng đầu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), ung thư biểu mô vòm họng (NPC), và bệnh ung thư biểu mô thận tế bào làm sạch thận (KIRC). Đối với TIM-3 và FoxP3, các chỉ thị hàng đầu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), ung thư biểu mô vòm họng (NPC), và bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi (LUAD). Đối với TIM-3 và NKp30, các chỉ thị hàng đầu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), ung thư biểu mô vòm họng (NPC), và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML). Đối với TIM-3 và CD68, các chỉ thị hàng đầu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh ung thư biểu mô thận tế bào làm sạch thận (KIRC), và ung thư biểu mô

thận tế bào nhú thận (KIRP). Với TIM-3 và CD11c, các chỉ thị hàng đầu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh u trung biểu mô (MESO) (mặc dù chỉ một mẫu nhỏ được đánh giá), và ung thư biểu mô thận tế bào nhú thận (KIRP).

So sánh cũng được thực hiện về mối tương quan giữa TIM-3 hoặc PD-1 với các dấu chuẩn kèm theo tế bào T hoặc các dấu chuẩn kèm theo đại thực bào trong cơ sở dữ liệu TCGA. Phân tích này cho thấy sự tương quan giữa biểu hiện TIM-3 và cả dấu chuẩn kèm theo tế bào T (*ví dụ*, ZAP70, CD3D, CD3G, CD8B, GZMH, GZMK, và ITK) và dấu chuẩn kèm theo đại thực bào (*ví dụ*, LILRB4, MRC1, MSR1, SIGLEC1, TREM2, CD163, ITGAX, và ITGAM), tuy nhiên, biểu hiện TIM-3 thường kèm theo dấu chuẩn kèm theo đại thực bào hơn, đặc biệt là các thụ thể ức chế trên đại thực bào (*ví dụ*, LILRB4). Biểu hiện dấu ấn đại thực bào, *ví dụ*, dấu chuẩn kèm theo đại thực bào (*ví dụ*, LILRB4, MRC1, MSR1, SIGLEC1, TREM2, CD163, ITGAX, và ITGAM) được xác định đối với nhiều loại bệnh ung thư khác nhau và được thiết lập cho các yếu tố biểu hiện dấu ấn đại thực bào cao nhất trên Fig. 13. Các dấu hiệu chỉ thị bệnh ung thư với sự biểu hiện dấu ấn đại thực bào cao cũng giống như các dấu hiệu chỉ thị biểu hiện TIM-3 cao.

Ví dụ 9: Chọn lọc bệnh nhân dựa trên trạng thái PDL1/CD8/IFN-γ

Đối với mỗi bệnh ung thư trong số các dạng bệnh ung thư, mẫu từ nhiều bệnh nhân được kiểm tra trạng thái PDL1/CD8/IFN-γ. Mỗi mẫu được phân loại là: bộ ba âm tính với PDL1/CD8/IFN-γ, dương tính với một hoặc hai trong số các dấu chuẩn này, hoặc bộ ba dương tính với các dấu chuẩn này. Fig. 14 cho thấy rằng trong thí nghiệm này, trong quần thể bệnh nhân, các dạng bệnh ung thư sau thường là bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ: Bệnh ung thư phổi (có vảy), bệnh ung thư phổi (biểu mô tuyến), bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư cổ tử cung (có vảy), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến giáp, u hắc tố, và bệnh ung thư mũi-họng-hầu. Các bệnh nhân mắc các dạng bệnh ung thư này là các ứng viên tốt cho liệu pháp điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1 và các liệu pháp điều trị kết hợp như được mô tả ở đây. Các khoảng khả năng điều trị thành công ngoài ra có thể được đẩy mạnh bằng cách xác định bệnh nhân nào bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ, và điều trị các bệnh nhân bộ ba dương tính này bằng các kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, chất ức chế PD-1 hoặc

chất ức chế PD-L1), và/hoặc các liệu pháp điều trị kết hợp, như được mô tả ở đây.

Fig. 15 cho thấy rằng trong một quần thể bệnh nhân, các dạng bệnh ung thư sau hiếm khi bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ: bệnh ung thư vú ER+ và bệnh ung thư tuyến tụy. Đáng chú ý là, thậm chí trong bệnh ung thư thường không dương tính đối với PDL1/CD8/IFN-γ, người ta có thể tăng khoảng khả năng điều trị thành công bằng cách xác định bệnh nhân nào bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ, và điều trị bệnh nhân có bộ ba dương tính này bằng các kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1), và/hoặc combination therapies, như được mô tả ở đây.

Fig. 16 biểu diễn tỷ lệ của các bệnh nhân ung thư vú bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ. Xem xét bệnh ung thư vú nói chung, tỷ lệ bộ ba dương tính có phần thấp. Tuy nhiên, khi người ta chỉ tập trung vào bệnh ung thư vú IM-TN, có thể nhận thấy rằng phần trăm bệnh nhân bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ lớn hơn nhiều. Bệnh ung thư vú IM-TN cụ thể là khó điều trị bằng các liệu pháp điều trị thông thường. Việc phát hiện rằng bệnh ung thư vú IM-TN thường là bộ ba dương tính đối với PDL1/CD8/IFN-γ mở ra con đường điều trị mới cho bệnh ung thư này bằng các kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1), và/hoặc các liệu pháp điều trị kết hợp, như được mô tả ở đây.

Fig. 17 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư ruột kết bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ. Xem xét về bệnh ung thư ruột kết nói chung, tỷ lệ bộ ba dương tính có phần thấp. Tuy nhiên, khi người ta chỉ tập trung vào bệnh ung thư vú MSI cao (độ bất ổn tiểu vệ tinh cao), có thể nhận thấy rằng phần trăm bệnh nhân bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ lớn hơn nhiều. Nồng độ MSI có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng, *ví dụ*, các phương pháp dựa trên PCR có sẵn thương mại.

Các mẫu bệnh ung thư dạ dày thử kiểm tra về nồng độ PDL1/CD8/IFN-γ (dữ liệu không được biểu thị). Đã được phát hiện rằng ở bệnh ung thư dạ dày MSI-cao hoặc bệnh ung thư dạ dày EBV+, khoảng 49% dương tính với PDL1, và tỷ lệ cao của cac tế bào PDL1 bộ ba dương tính với PDL1/CD8/IFN-γ. Người ta cũng đã phát hiện ra rằng tỷ lệ của các tế bào dương tính PDL1 và các tế bào dương tính PDL1/CD8/IFN-γ cũng dương tính

với PIK3CA. Những phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1), tùy ý kết hợp với liệu pháp điều trị PIK3.

Các mẫu CRC MSI được kiểm tra với sự tổ hợp các dấu chuẩn (dữ liệu không được biểu thị). Đã được phát hiện rằng trong các mẫu CRC MSI cao, tỷ lệ cao của các mẫu PDL1/CD8/IFN-γ cũng dương tính với LAG-3, PD-1 (còn được gọi là PDCD1), RNF43, và BRAF. Những phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3, tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích một hoặc nhiều trong số LAG-3, PDCD1, RNF43, và BRAF.

Bệnh ung thư phổi tế bào có vảy được kiểm tra với tổ hợp của các dấu chuẩn (dữ liệu không được biểu thị). Đã được phát hiện rằng trong các mẫu bệnh ung thư phổi tế bào vảy, tỷ lệ cao của các mẫu PDL1/CD8/IFN-γ cũng dương tính với LAG-3. Những phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng TIM-3kháng thể, tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích LAG-3, *ví dụ*, kháng thể LAG-3,

Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú được kiểm tra với tổ hợp của các dấu chuẩn bao gồm đột biến BRAF V600E (dữ liệu không được biểu thị). Đã được phát hiện rằng tỷ lệ cao của mẫu bệnh ung thư tuyến giáp dương tính đối với PDL1 cũng dương tính với BRAF V600E. Những phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (*ví dụ*, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1), tùy ý kết hợp với chất điều trị hướng đích BRAF.

Ví dụ 10: Chọn lọc bệnh nhân dựa trên trạng thái PD-L1

Để cho phép đánh giá trên diện rộng các dấu hiệu chỉ thị bệnh ung thư để điều trị dựa trên PD-1/PD-L1, chúng tôi đã đánh giá biểu hiện PD-L1 ở cả mức độ protein và mARN trong bệnh ung thư của người bao gồm cả khối u gan và ung thư phổi.

Biểu hiện protein PD-L1 được đánh giá trong tập hợp của biểu mô tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) được gắn vào paraffin được cố định formalin, ung thư biểu mô tế bào có vảy (SCC) NSCLC, và khối u bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)

bằng hóa mô miễn dịch (IHC). BIểu hiện PD-L1 được đánh giá bán định lượng bằng phương pháp đánh gia mô (histo-score-H-score) bằng tay dựa trên cường độ nhuộm và phần trăm dương tính các tế bào khối u. Trong phân tích IHC của chúng tôi, dương tính PD-L1 (PD-L1+) được xác định là H-score ≥ 20. Song song với đó, dữ liệu biểu hiện mARN PD-L1 được xét nghiệm từ bản đồ atlat hệ gen ung thư (TCGA) theo các dấu hiệu chỉ thị giống nhau (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC, và 191 HCC) và được phân tích bằng cách so sánh biểu hiện đối chiếu với mô bình thường từ TCGA.

Để phân tích ARNseq, dữ liệu được tính toán là log2 (RPKM+0,1) sau khi chuẩn hóa RSEM, sử dụng các pipeline OmicSoft ARNSeq theo các dấu hiệu chỉ thị khối u TCGA. Sự biểu hiện PD-L1 gia tăng trong ACA NSCLC và SCC NSCLC, liên quan đến sự biểu hiện PD-L1 trong HCC. Bằng cách xem xét toàn bộ sự phân bố và so sánh mức độ biểu hiện của tất cả các dấu hiện chỉ thị trong TCGA, chúng tôi đã xếp loại các đặc điểm biểu hiện quá mức đối với PD-L1 và đã phát hiện quần hệ HCC TCGA có mức độ mARN PD-L1 giảm nhiều, với nồng độ trung bình là -0,8 so với 1,3 đối với ACA và 1,5 đối với SCC, lượng mà với nhiều hơn một sự thay đổi 2 lần thể hiện mức trung bình. Với ARNseq, phân tích của chúng tôi xác định 50% biểu mô tuyến NSCLC, 54% ung thư biểu mô tế bào có vảy NSCLC, và 6% HCC là các yếu tố biểu hiện PD-L1 cao.

BIểu hiện protein PD-L1 tế bào khối u được đo ở 45 mẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến ở phổi (ACA), 47 mẫu bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở phổi (SCC), và 36 mẫu bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). 16/45 (35,6%) mẫu ACA phổi, 21/47 (44,7%) mẫu SCC phổi dương tính PD-L1. Ngược lại, dương tính PD-L1 được nhìn thấy ở chỉ 2/36 (5,6%) mẫu HCC.

Tóm lại, với phân tích IHC và ARNseq ở các tập hợp mẫu NSCLC và HCC của người độc lập và quy mô lớn, chúng tôi đã phát hiện sự biểu hiện PD-L1 được tăng lên nhiều hơn ở NSCLC so với ở HCC. Trong NSCLcó những phát hiện có thể so sánh giữa biểu mô tuyến và các loại ung thư biểu mô tế bào có vảy. Quan trọng là, trong số lượng số mẫu (128 với IHC và 1183 với ARNseq) của 3 dấu hiệu chỉ thị này, nhất quán rất cao quan sát được giữa phân tích dựa trên protein và ARN. Phát hiện của chúng tôi do đó thiết lập các cơ sở khai dữ liệu quy mô lớn dựa trên mARN trong TCGA để chỉ thị và phân khúc bệnh nhân có thể được làm tăng các đáp ứng với các liệu pháp điều trị miễn dịch dựa trên

PD-1/ PD-L1 và/hoặc TIM-3.

Ví dụ 11: Các thử nghiệm cạnh tranh biểu thị các kháng thể kháng TIM3 được làm giống như của người gắn với cùng một epitop.

Như được mô tả trên đây, epitop của TIM-3 được nhận biết bởi ABTIM3-hum21 được xác định bằng các nghiên cứu tinh thể học tia X. ABTIM3-hum21 khác biệt chỉ một axit amin duy nhất trong CDR2 của chuỗi nặng so với các kháng thể kháng TIM3 được làm giống như của người khác được mô tả ở đây, và axit amin (Gln55) khác biệt này cách xa (>6Å) epitop và do đó không bị dự đoán là thay đổi gắn kết kháng nguyên. Hai thử nghiệm cạnh tranh được tiến hành để so sánh gắn kết kháng nguyên giữa ABTIM3-hum21 và hai kháng thể kháng TIM3 được làm giống như của người khác, ABTIM3-hum03 và ABTIM3-hum11. Kết quả của cả hai thử nghiệm cạnh tranh này cho thấy rằng cả ABTIM3-hum04 và ABTIM3-hum11 cạnh tranh hiệu quả với ABTIM3-hum03 để gắn kết với TIM3, do đó chứng minh rằng ABTIM3-hum03 và ABTIM3-hum11 cũng gắn với epitop giống như ABTIM3-hum21, *ví dụ*, epitop như được mô tả ở đây.

11.1 Thử nghiệm cạnh tranh đếm tế bào chảy

K_D của ABTMI3-hum21 được xác định bằng cách đánh dấu ABTIM3-hum21 bằng phycoerythrin, ủ bằng các tế bào hiểu hiện hTIM-3 300.19, và đường đồ thị gắn kết được thiết lập để xác định K_D là 2,15.

Các nồng độ được chuẩn độ của hIgG1 không được đánh dấu (isotyp đối chứng), ABTIM3-hum21 (đối chứng dương), ABTIM3-hum11 hoặc ABTIM3-hum03 được trộn với ABTIM3-hum21 ở K_D của nó và được ủ với các tế bào hiểu hiện hTIM-3 300.19 ở 4°C trong 3 giờ. Các tế bào được rửa hai lần và được chạy trên máy đếm tế bào LSRFortessa. Dữ liệu được phân tích trong các giá trị FlowJo và MFI (PE) được vẽ là lập đồ thị trong phần mềm GraphPad (Prism). Thí nghiệm này được tiến hành hai lần.

Kết quả của thử nghiệm gắn kết này chứng minh cả ABTIM3-hum11 và ABTIM3-hum03 (nhưng isotyp đối chứng không) cạnh tranh với ABTIM3-hum21 để gắn kết với TIM3 của người biểu hiện trên các tế bào 300.19 (Fig. 20). K_D cho ABTIM3-hum11 và ABTIM3-hum03 được tính toán từ đường đồ thị gắn kết; K_D được tính cho ABTIM3-

hum11 là 2,276nM và K_D được tính cho ABTIM3-hum03 là 2,413nM. Các kết quả này chứng minh ABTIM3-hum11 và ABTIM3-hum03 gắn với epitop giống hoặc cùng một epitop với ABTIM3-hum21.

11.2 Thử nghiệm cạnh tranh Biacore

Kháng nguyên hTIM-3/his bị bắt giữ bằng kháng thể kháng kháng His được cố định (RU10000) trên chip CM5. Phân tử kháng thể thứ nhất được tiêm để đạt đến bão hòa (>90%). Sau đó kháng thể thứ hai được tiêm vào để đánh giá sự kiên gắn kết của kháng thể thứ hai có xảy ra không. Sự xuất hiện của sự kiện gắn kết của kháng thể thứ hai biểu thị hai kháng thể được kiểm tra này có các epitop khác nhau. Không có sự xuất hiện của sự kiện gắn kết của kháng thể thứ hai biểu thị hai kháng thể này có thể nhận biết và gắn với epitop giống nhau. Các thử nghiệm đối chứng được tiến hành trong đó kháng thể kiểm tra được thử nghiệm là đối chứng isotyp IgG1 của người, hoặc trong đó kháng thể kiểm tra được thử nghiệm là kháng thể thử nhất và kháng thể thứ hai (*ví dụ*, vòng tự-tự-self-self cycle) để quan sát đường cơ sở của sự kiện gắn kết. Bảng 14 tóm tắt các chu kỳ Biacore đã tiến hành và biểu thị các kháng thể được sử dụng làm kháng thể thứ nhất và thứ hai trong mỗi vòng.

Bảng 14. Tóm tắt các vòng thử nghiệm cạnh tranh Biacore

Vòng	Kháng thể thứ nhất	Kháng thể thứ hai
1	huIgG1	huIgG1
2	huIgG1	ABTIM3-hum21
3	huIgG1	ABTIM3-hum03
4	huIgG1	ABTIM3-hum11
5	ABTIM3-hum21	huIgG1
6	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum21
7	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum03
8	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum11
9	ABTIM3-hum03	huIgG1
10	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum21
11	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum03
12	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum11
13	ABTIM3-hum11	huIgG1

14	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum21
15	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum03
16	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum11

Phát hiện đường cơ sở và các sự kiện gắn kết thứ nhất và thứ hai được ghi lại ở dạng RU (đơn vị cộng hưởng từ) và có thể được biểu diễn ở dạng sensogram. Sensogram điển hình được biểu diễn trong Fig. 21, trong đó sự kiện gắn kết được cho thấy sau khi tiêm kháng thể thứ nhất. Sau khi rửa, kháng thể thứ hai được tiêm và gắn kết thứ hai có thể được phát hiện. Những thay đổi lớn trong RU biểu thị sự kiện gắn kết. Tóm tắt những thay đổi trong RU được phát hiện từ việc tiêm kháng thể thứ nhất và thứ hai từ thử nghiệm cạnh tranh Biacore được biểu diễn trong bảng 15.

Bảng 15. Tóm tắt kết quả của thử nghiệm cạnh tranh Biacore

Tiêm kháng thể thứ nhất		**Tiêm kháng thể thứ hai**			
		huIgG1	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum11
huIgG1	0,27	3,6	88,2	86,3	83,2
ABTIM3-hum21	95,85	4,5	6,6	7,6	8,1
ABTIM3-hum03	93,33	4,5	6,9	7,3	8,5
ABTIM3-hum11	93,48	3,8	NA[1]	5.3	7,2

[1] Không giá trị được tính toán từ sensogram, do vấn đề về dịch lỏng không rõ.

Các kết quả được biểu diễn trên đây chứng minh việc tiêm ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum03, và ABTIM3-hum11 trong khi tiêm phân tử kháng thể thứ nhất dẫn đến sự kiện gắn kết. Tiêm ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum03, và ABTIM3-hum11 làm kháng thể thứ hai sau khi tiêm kháng thể đối chứng IgG1 của người control kháng thể dẫn đến sự kiện gắn kết thứ hai. Tuy nhiên, tiêm kháng thể kháng TIM3 bất kỳ được thử nghiệm ở đây làm kháng thể thứ nhất và thứ hai đã không dẫn đến sự kiện gắn kết thứ hai, chứng minh rằng với mỗi cặp kháng thể thứ nhất và thứ hai được thử nghiệm, ứn với epitop giống hoạc tương tự với epitop trên TIM3 của người.

Ví dụ 12: Đặc tính động dược học của ABTIM3-hum11

Các đặc tính động dược học khác nhau của ABTIM3-hum11 được đánh giá ở các mô hình chuột và chuột nhắt. ABTIM3-hum11 được tiêm trong tĩnh mạch của chuột ở các liều lượng khác nhau, 1mg/kg, 3mg/kg, và 10mg/kg. Mẫu máu được lấy ở các thời điểm khác nhau trong khoảng từ 0 đến 672 giờ (0-28 ngày). 10mg/kg ABTIM3-hum11 được tiêm trong tĩnh mạch của chuột nhắt, và mẫu máu được lấy ở các thời điểm khác nhau trong khoảng từ 0-400 giờ (0-16 ngày). Nồng độ ABTIM3-hum11 có trong huyết thanh được xác định (Các Fig. 23A và 23B). Kết quả cho thấy ABTIM3-hum11 bền trong cả huyết thanh của chuột và của chuột nhắt. Bảng 16 cho thấy các đặc tính động dược học bổ sung được xác định, bao gồm thời gian bán rã (T1/2), nồng độ đỉnh trong huyết thanh (Cmax), AUC lên tới nồng độ cuối cùng có thể đo được (AUClast), và AUC khi được ngoại suy đến vô cùng (AUCinf).

Bảng 16. Tóm tắt đặc tính động dược học của ABTIM3-hum11

Loài	Liều (mg/kg)		T ½ (giờ)	Cmax (µg/mL)	AUClast (hr*µg/mL)	AUCinf (hr*µg/mL)
Chuột	1	N	3	3	3	3
		Trung bình	142,3	17,3	1507,8	1571,4
		STD	96,9	0,7	337,9	439,5
	3	N	3	3	3	3
		Trung bình	266,1	37,2	4617,9	5369,0
		STD	73,1	2,3	2109,8	2496,1
	10	N	3	3	3	3
		Trung bình	254,9	147,5	23906,5	28621,7
		STD	39,2	13,2	4369,8	6314,1
Chuột nhắt	10	N	3	3	3	3
		Trung bình	400,8	243,4	26032,3	53767,1
		STD	75,9	19,1	895,8	5362,6

Trong nghiên cứu gây độc tế bào, ba con chuột non (naïve) được cho dùng một liều duy nhất bằng cách tiêm trong tĩnh mạch ABTIM3-hum11 ở liều lượng 1mg/kg, 3mg/kg, hoặc 10mg/kg. Sau 28 ngày, không quan sát thấy sự biến bất lợi nào, biểu thị rằng

ABTIM3 có thể được dung nạp ở các mô hình chuột.

Kết hợp bằng cách dẫn chiếu

Tất cả các công bố, patent, và các số truy cập được đề cập đến ở đây được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu toàn bộ nội dung của chúng giống như khi mỗi công bố hoặc patent riêng lẻ này được đề cập đến riêng rẽ và cụ thể là được kết hợp bằng cách tham chiếu.

Các phương án tương đương

Trong khi các phương án cụ thể của chế phẩm và phương pháp ở đây đã được thảo luận, phần mô tả trên đây có tính chất minh họa và không có tính chất giới hạn. Nhiều biến thể theo sáng chế sẽ trở thành hiển nhiên với người có hiểu biết trong lĩnh vực này sau khi xem xét phần mô tả này và phần yêu cầu bảo hộ dưới đây. Pham vị đầy đủ của sáng chế cần được xác định bằng cách tham chiếu đến phần yêu cầu bào hộ, theo phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương của chúng, và phần mô tả, kèm theo các biến thể này.

Dẫn chiếu đến các đơn liên quan

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế quyền tạm thời số 61/934,469, được nộp tại Mỹ ngày 31 tháng 1 năm 2014, và đơn sáng chế quyền tạm thời số 61/934,469, được nộp tại Mỹ ngày 19 tháng 12 năm 2014, nội dung của các đơn sáng chế nêu trên được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu toàn bộ nội dung của chúng.

Danh mục trình tự

Đơn sáng chế chứa danh mục trình tự đã được nộp điện tử ở dạng thức ASCII và được kết hợp ở đây bằng cách dẫn chiếu toàn bộ nội dung của nó. Bản sao ASCII đã nêu được tạo ngày 26 tháng 1 năm 2015, được đặt tên là C2160-7002WO_SL.txt và có kích thước 208.625 bit.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với miền muxin và miền globulin miễn dịch tế bào T-3 (TIM-3) của người, phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 10; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 14;

(b) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 4; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 8;

(c) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 25; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 14;

(d) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 24; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 8;

(e) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 9; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 31; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 12, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 13, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 14; hoặc

(f) VH chứa trình tự axit amin của VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 3; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 30; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 5; và VL chứa trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 6, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 7, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 8.

2. Phân tử kháng thể theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể được làm giống như của người, và/hoặc phân tử kháng thể có một vị trí đặc hiệu hoặc phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu.

3. Phân tử kháng thể theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất cho TIM-3 và có tính đặc hiệu gắn kết thứ hai cho PD-1, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 hoặc PD-L2; và/hoặc

trong đó phân tử kháng thể này bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, kháng thể bán phần gắn kết kháng nguyên hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể bán phần.

4. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phân tử kháng thể này là Fab, F(ab')2, Fv, hoặc mảnh Fv chuỗi đơn (scFv); hoặc bao gồm

vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, hoặc

vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ vùng cố định trên các chuỗi nhẹ kapa hoặc lambda.

5. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

VH chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, hoặc 100, hoặc chứa trình tự axit amin ít nhất giống 85% so với trình tự axit amin bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, hoặc 100; và/hoặc

VL chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96, hoặc 104, hoặc chứa trình tự axit amin ít nhất giống 85% so với trình tự axit amin bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96, hoặc 104.

6. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

VH chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, hoặc 100; và/hoặc

VL chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID No.2, 20, 40, 56, 64, 88, 96, hoặc 104.

7. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:
chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18, 121, 28, 34, 38, 116, 46, 50, 54, 62, 70, 74, 78, 82, 86, 94, hoặc 102; và/hoặc
chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 22, 42, 58, 66, 90, 98, hoặc 106.

8. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:
(a) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2;
(b) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20;
(c) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20;
(d) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 32 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20;
(e) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40;
(f) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40;
(g) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40;
(h) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20;
(i) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40;
(j) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;
(k) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(l) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(m) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(n) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(o) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(p) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(q) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(r) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(s) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(t) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(u) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(v) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88;

(w) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 92 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96; hoặc

(x) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 100 và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 104.

9. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;

(b) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;

(c) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;

(d) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42;

(e) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42;

(f) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42;

(g) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;

(h) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 121 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42;

(i) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(j) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(k) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(l) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(m) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(n) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(o) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(p) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(q) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(r) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(s) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(t) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(u) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 90;

(v) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 94 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 98; hoặc

(w) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106.

10. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 9, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người mang đột biết ở vị trí 228 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 108 hoặc 110 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(b) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người mang đột biến Serin thành Prolin ở vị trí 228 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 108 hoặc 110 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(c) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người mang đột biến Asparagin thành Alanin ở vị trí 297 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 180 của SEQ ID NO: 112 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(d) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người mang đột biến Aspartat thành Alanin ở vị trí 265 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 148 của SEQ ID NO: 113 và đột biến Prolin thành Alanin ở vị trí 329 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 212 của SEQ ID NO: 113, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa; hoặc

(e) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người mang đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 234 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 117 của SEQ ID NO: 114 và đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 235 theo cách đánh số của EU hoặc vị trí 118 của SEQ ID NO: 114, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa.

11. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phân tử kháng thể này có một, hai, ba hoặc tất cả trong số các tính chất sau đây:

(a) có khả năng gắn kết với TIM-3 của người có hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 0,5 nM;

(b) có khả năng giảm:

(i) gắn kết của TIM-3 với phosphatidylserin (PtdSer), HMGB1, CEACAM-1, Semaphorin 4-A hoặc tổ hợp của chúng, hoặc tế bào biểu hiện PtdSer, HMGB1, CEACAM-1, Semaphorin 4-A, hoặc tổ hợp của chúng; hoặc

(ii) thâm nhập màng qua trung gian PtdSer của TIM-3;

(c) có khả năng tăng cường đáp ứng của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên; hoặc

(d) gắn kết miền IgV hoặc TIM-3.

12. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất mang, tá dược hoặc chất làm ổn định dược dụng.

13. Axit nucleic được phân lập mã hóa VH và VL của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11.

14. Axit nucleic mã hóa CDR 1-3 chuỗi nặng và CDR 1-3 chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11.

15. Axit nucleic theo điểm 14, trong đó axit nucleic này bao gồm:

trình tự nucleotit mã hóa VH, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID NO: 11, 17, 29, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115, hoặc 120, hoặc ít nhất giống 85% so với trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 11, 17, 29, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115, hoặc 120; và:

trình tự nucleotit mã hóa VL, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125, hoặc 127, hoặc ít nhất giống 85% so với trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125, hoặc 127.

16. Axit nucleic theo điểm 14 hoặc điểm 15, trong đó axit nucleic này bao gồm trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117, hoặc 122, hoặc ít nhất giống 85% so với trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117, hoặc 122; và
trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này bao gồm trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, 128, hoặc ít nhất giống 85% so với trình tự nucleotit bất kỳ của SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, 128.

17. Vectơ biểu hiện bao gồm axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16.

18. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16.

19. Phương pháp tạo ra phân tử kháng thể hoặc mảnh của nó, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 18 trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện gen.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> NOVARTIS AG
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION

<120> PHÂN TỬ KHÁNG THỂ CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI MIỀN MUXIN VÀ MIỀN GLOBULIN MIỄN DỊCH TẾ BÀO T-3 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

<130> C2160-7002WO

<140>
<141>

<150> 62/094,912
<151> 2014-12-19

<150> 61/934,469
<151> 2014-01-31

<160> 142

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 1
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala 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 Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 2
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 3
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 4
Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 5
Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 6
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 7
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 8
Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 9
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 10
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 11
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp

<400> 11
caggtgcaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatg
60

tcctgcaagg cttctggcta cacatttacc agttacaata tgcactggat aaagcagaca
120

cctggacagg gcctggaatg gattggagat atttatccag gaaatggtga tacttcctac
180

aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac
240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagtgggg
300

ggtgcctttc ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca
354

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 12
Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 13
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 13
Ala Ala Ser
1

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 14
Ser Arg Lys Asp Pro Ser
1 5

<210> 15
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 15
gacattgtgc tcacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagagccacc
60

atctcctgca gagccagtga aagtgttgaa tattatggca caagtttaat gcagtggtac
120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgtagaatct
180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat
240

cctgtggagg aggatgatat tgcaatatat ttctgtcagc aaagtaggaa ggatccttcg
300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggagatc aaa
333

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 16
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 17
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc
354

<210> 18
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 18
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

```
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
```

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 19
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 19
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 20
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 21
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 21
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact
60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt
240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag
333

<210> 22
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 22
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 23
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact
60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt
240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 24
Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 25
Tyr Pro Gly Ser Gly Asp
1 5

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 26
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 27
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

agctgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc
354

<210> 28
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 28

```
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
```

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 29
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 29
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

agctgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 30
Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 31
Tyr Pro Gly Gln Gly Asp
1 5

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 32
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 33
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc
354

<210> 34
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 34
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 35
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 35
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 36
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 354

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 37
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc
354

<210> 38
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 38
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 39
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 39
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccagggcagg gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 40
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 40
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 41
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 41
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact
60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt
240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag
333

<210> 42
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 42

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr	Tyr
			20					25					30		
Gly	Thr	Ser	Leu	Met	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
	50					55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65					70					75					80
Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Arg
				85					90					95	
Lys	Asp	Pro	Ser	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
			100					105					110		
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
		115					120					125			
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
	130					135					140				
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165					170					175	
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
			180					185					190		
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
		195					200					205			
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	210					215									

<210> 43
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 43
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact
60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt
240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 44
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 45
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcaag cgttaaagtc
60

tcatgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccagggcaag gcctggagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagc
354

<210> 46
<211> 444

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 46
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
        435                 440
```

<210> 47

<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 47
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcaag cgttaaagtc
60

tcatgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccagggcaag gcctggagtg gatcggcgat atctaccccg gtagcggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 48
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 48
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 49
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc
354

<210> 50
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 50
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 51
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 51
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactggat tagacaggcc
120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 52
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 53
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc
354

<210> 54
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

```
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 55
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 55
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt
60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc
120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat
240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 56
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 56
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 57
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 57
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca
60

ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaagc ccctagactg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

gggatccccg ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct
240

agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag
333

<210> 58
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 58
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 59
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 59
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca
60

ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggtcaagc ccctagactg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

gggatccccg ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct
240

agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccgga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 61
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctataata tgcactgggt ccgccagatg 120

cccgggaaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgccgata agtctattag caccgtctac 240

ctgcagtggt ctagcctgaa ggctagtgac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 62
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 62
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 63
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 63
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt
60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctataata tgcactgggt ccgccagatg
120

cccgggaaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat
180

aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgccgata agtctattag caccgtctac
240

ctgcagtggt ctagcctgaa ggctagtgac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc
360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc
420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg
540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact
600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac
660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg
720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg
780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc
840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc
900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa
960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag
1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa
1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag
1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga
1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg
1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc
1320

ctctccctgg ga
1332

<210> 64
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 64
Ala Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 65
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact
60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct
240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag
333

<210> 66
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 66
Ala Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 67
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact
60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca
180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct
240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc
300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccgggа ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 69
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg
60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc
120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gcagtggtga cacttcctat
180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac
240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc
300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctca
354

<210> 70
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415
```

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 71
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 71
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg
60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc
120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gcagtggtga cacttcctat
180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac
240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc
300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctcagcctct
360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact
420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac
480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg
540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca
600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac
660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg
720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt
780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg
840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt
900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag
960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa
1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag
1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag
1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg
1200

agctttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg
1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct
1320

ctgtcactgg gcaaa
1335

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 73
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg
60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc
120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gccagggtga cacttcctat
180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac
240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc
300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctca
354

<210> 74
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 75
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 75
caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg
60

tcctgcaaag catctggcta caccttcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc
120

cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccccg gccagggtga cacttcctat
180

aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtccacctc cacagtctac
240

atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc
300

ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctcagcctct
360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact
420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac
480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg
540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca
600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac
660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg
720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt
780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg
840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt
900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag
960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa
1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag
1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag
1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg
1200

agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg
1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct
1320

ctgtcactgg gcaaa
1335

<210> 76
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 77
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcagtggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca
354

<210> 78
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 79
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 79
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcagtggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagcctct
360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact
420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac
480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg
540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca
600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac
660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg
720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt
780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg
840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt
900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag
960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa
1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag
1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag
1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg
1200

agctttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg
1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct
1320

ctgtcactgg gcaaa
1335

<210> 80
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 81
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gccagggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca
354

<210> 82
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
```

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 83
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 83
gaagttcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gccagggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagcctct
360

acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact
420

gccgctctgg gttgcctggt caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac
480

agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttccccgcag tcctccagtc ctcaggcctg
540

tattccctga gcagcgttgt cacagtgccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca
600

tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac
660

ggcccaccct gcccgccttg cccagctccg gagttcctgg gcggaccatc cgttttcttg
720

tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt
780

gtggtggacg tctcccagga ggacccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg
840

gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt
900

gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcaag
960

gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caagggacaa
1020

cctagagagc cccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag
1080

gtgagcttga catgcctggt gaagggcttc taccctagcg atattgcggt tgagtgggag
1140

tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactcctc ccgtgctgga ctccgacggg
1200

agcttttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg
1260

ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct
1320

ctgtcactgg gcaaa
1335

<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 84
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 85

caggtgcaat tggtgcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggaactga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtcag ctca
354

<210> 86
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 86
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

```
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
        355                 360                 365
```

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 87
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 87
caggtgcaat tggtgcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggaactga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtcag ctcagctagc
360

accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca
420

gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg
540

tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc
660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc
720

gtgttcctgt tccccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg
780

acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg
840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc
900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac
960

aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc
1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc
1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg
1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccccc agtgctggac
1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag
1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1320

agcctgagcc tgtcccccgg caag
1344

<210> 88
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 88
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 89
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 89
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag
333

<210> 90
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 90
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
                85                  90                  95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 91
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 91
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccgggа ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 92
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 92
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 93
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg
60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc
120

cctggacagg gactggaatg gatgggcgac atctaccccg gccagggcga cacctcctac
180

aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac
240

atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctca
354

<210> 94
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 94

```
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
```

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 95
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 95
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg
60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc
120

cctggacagg gactggaatg gatgggcgac atctaccccg gccagggcga cacctcctac
180

aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac
240

atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagtgggc
300

ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctcagctagc
360

accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca
420

gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg
540

tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc
660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc
720

gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg
780

acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg
840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc
900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac
960

aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc
1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc
1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg
1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc agtgctggac
1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag
1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1320

agcctgagcc tgtcccccgg caag
1344

<210> 96
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 97

gccatcagac tgacccagag ccccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc
60

atcacctgta gagccagcga gagcgtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tgtggaaagc
180

ggcgtgccca gcagattcag cggctctggc agcggcaccg acttcaccct gacaatcagc
240

agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggaccccagc
300

acatttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aag
333

<210> 98
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 98
Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 99
gccatcagac tgacccagag ccccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc
60

atcacctgta gagccagcga gagcgtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggtat
120

cagcagaagc ccggcaaggc ccccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa tgtggaaagc
180

ggcgtgccca gcagattcag cggctctggc agcggcaccg acttcaccct gacaatcagc
240

agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggaccccagc
300

acatttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 100
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 101
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 101
caggtgcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcaatggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca
354

<210> 102
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 102
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
```

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 103
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 103
caggtgcaat tggtacagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt
60

tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atatacccag gcaatggaga cacaagctat
180

aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgatc tccgcagaca aatccatatc tacggtctac
240

ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt
300

ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctcagctagc
360

accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca
420

gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac
480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg
540

tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc
660

tgcgacaaga cccacacctg ccccccctgc ccagccccag agctgctggg cggaccctcc
720

gtgttcctgt tccccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccgaggtg
780

acctgcgtgg tggtggccgt gagccacgag gacccagagg tgaagttcaa ctggtacgtg
840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc
900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac
960

aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gcccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc
1020

aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccggga ggagatgacc
1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggcttct accccagcga catcgccgtg
1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc agtgctggac
1200

agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag
1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1320

agcctgagcc tgtcccccgg caag
1344

<210> 104
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 104
Ala Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 105
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 105
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca
60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca
180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct
240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct
300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa
333

<210> 106
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 106
Ala Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 107
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca
60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca
180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct
240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct
300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc
360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg
420

aacaacttct acccccgggа ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc
480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc
540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg
600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc
654

<210> 108
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
```

```
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 110
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
```

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 111
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 112
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 113
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 114
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 115
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 115
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactggat caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc
354

<210> 116
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 116
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

Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 117
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactggat caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctccgctagc
360

accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca
420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac
480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc
540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc
600

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat
660

ggtcccccat gcccaccatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg
720

ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg
780

gtggtggacg tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg
840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg
900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag
960

gtctccaaca aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
1020

ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag
1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag
1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc
1200

tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc
1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc
1320

ctgtctctgg gtaaa
1335

<210> 118
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 118
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag
333

<210> 119
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 119
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcggactg ttgctgcacc atctgtcttc
360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg
420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg
480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc
540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc
600

acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt
654

<210> 120
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 120
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc
354

<210> 121
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 121
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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 122
<211> 1335
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 122
caggtccagc tggtccagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
60

tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct
120

ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat
180

aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat
240

atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg
300

ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctccgctagc
360

accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca
420

gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac
480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc
540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc
600

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat
660

ggtcccccat gcccaccatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg
720

ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg
780

gtggtggacg tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg
840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg
900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag
960

gtctccaaca aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
1020

ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag
1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag
1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc
1200

tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc
1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc
1320

ctgtctctgg gtaaa
1335

<210> 123
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 123
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac ttttgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag
333

<210> 124
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 124
gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggcaacc
60

attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtac
120

cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc
180

ggagtcccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc
240

tccctgcagg cagaagacgt ggccgtctac ttttgtcagc agagccgcaa ggacccaagc
300

acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcggactg ttgctgcacc atctgtcttc
360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg
420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg
480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc
540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc
600

acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt
654

<210> 125
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 125
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca
60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca
180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct
240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct
300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa
333

<210> 126
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 126
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca
60

atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtggtat
120

cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca
180

ggggtgccat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct
240

tcccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatccctct
300

actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggcagctcc gtctgttttc
360

atctttccac ctagcgacga gcaactcaaa agtggtacag catccgtggt ttgtctgctg
420

aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct
480

ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc
540

tccacgctga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggta
600

acgcaccaag gactctcctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt
654

<210> 127
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 127
gagattgttc ttacgcaaag tcccgccaca cttagtttgt caccaggaga gcgcgccacc
60

ctgagctgca gagcttcaga gagtgtggaa tactacggca catccctgat gcagtggtat
120

cagcagaaac caggacaggc tcctcggctg ctgatctacg cagccagcaa cgtcgagtcc
180

ggcattccag ccagattttc tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc
240

agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat ttttgtcaac agtcccggaa ggaccccagt
300

acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aag
333

<210> 128
<211> 654
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 128
gagattgttc ttacgcaaag tcccgccaca cttagtttgt caccaggaga gcgcgccacc
60

ctgagctgca gagcttcaga gagtgtggaa tactacggca catccctgat gcagtggtat
120

cagcagaaac caggacaggc tcctcggctg ctgatctacg cagccagcaa cgtcgagtcc
180

ggcattccag ccagattttc tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc
240

agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat ttttgtcaac agtcccggaa ggaccccagt
300

acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aagcgtacgg tggcagctcc gtctgttttc
360

atctttccac ctagcgacga gcaactcaaa agtggtacag catccgtggt ttgtctgctg
420

aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct
480

ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc
540

tccacgctga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggta
600

acgcaccaag gactctcctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt
654

<210> 129
<211> 301
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly

```
    50                  55                  60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
            100                 105                 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
        115                 120                 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145                 150                 155                 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
            180                 185                 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
        195                 200                 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
    210                 215                 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225                 230                 235                 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
                245                 250                 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
            260                 265                 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
        275                 280                 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
    290                 295                 300
```

<210> 130
<211> 135
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn
20 25 30

Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val
35 40 45

Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn
50 55 60

Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg
65 70 75 80

Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln
100 105 110

Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile
115 120 125

Lys His His His His His His
130 135

<210> 131
<211> 225
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 131
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

```
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His
225
```

<210> 132
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 132

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr	Tyr
			20				25					30			
Gly	Thr	Ser	Leu	Met	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
	50					55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65					70					75					80
Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Arg
				85					90					95	
Lys	Asp	Pro	Ser	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
			100					105					110		
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
		115					120					125			
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
	130					135					140				
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165					170					175	
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
			180					185					190		
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
		195					200					205			
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	210					215									

<210> 133

<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: 6xHis tag tổng hợp"

<400> 133
His His His His His His
1 5

<210> 134
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 134
Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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

<210> 135
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 135
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Val Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 136
Gly Ala Cys Pro Val Phe
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 137
Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

<210> 138
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 138
Ile Met Asn Asp
1

<210> 139
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr

<210> 140
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140
Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly
1 5 10 15

Ala Cys Pro Val Phe
20

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141
Arg Asp Val Asn Tyr
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142
Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

Trình tự vùng biến đổi của kháng thể ABTIM3 của chuột
Chuỗi nặng (118aa; SEQ ID NO:1)

QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDTWGQ GTSVTVSS

Chuỗi nhẹ (111 aa; SEQ ID NO:2)

DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES
GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FSQQSRKDPS TFGGGTKLEI K

Fig. 1A

Sắp hàng trình tự của trình tự kháng thể ABTIM3 của chuột với trình tự kháng thể dòng mầm của chuột
Chuỗi nặng (118aa)
V-gen: giống 94,1% (271/288 nt) với IGHV1-12*01F
J-gen: giống 90,57% (48/53) với IGHJ4*01F
Tổng số 10 axit amin khác nhau

```
ABTIM3 QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
G1     -AY---S--- --R------- ---------- -----V--- -R-------A ----------

ABTIM3 NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDYWGQ GTSVTVSS
G1     ---------- -V------A- ---------- ----F---
```

Chuỗi nhẹ (111 aa)
V-gen: giống 99,66% (290/291 nt) với IGKV3-1*01F
J-gen: giống 97,06% với IGKJ1*01F
Tổng số 2 axit amin khác nhau

```
ABTIM3 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES
g1     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------

ABTIM3 GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQSRKDPS TFGGGTKLEI K
G1     ---------- ---------- --------M- ----------V-- ---------- -
```

Fig.1B

	BIAcore K_D (nM)	TIM-3-300.19 K_D (nM)	Tế bào Cyno K_D (nM)
kháng TIM-3#2	0,459	1,57	7,4
ABTIM3	0,042	0,16	0,68

Fig. 2A

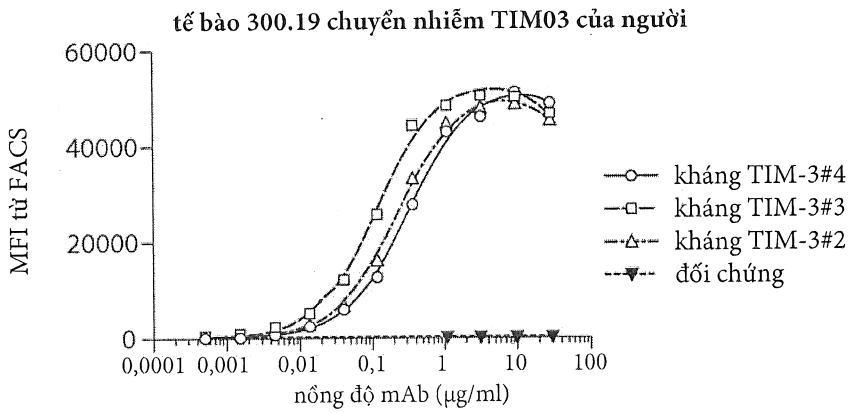


Fig. 2B

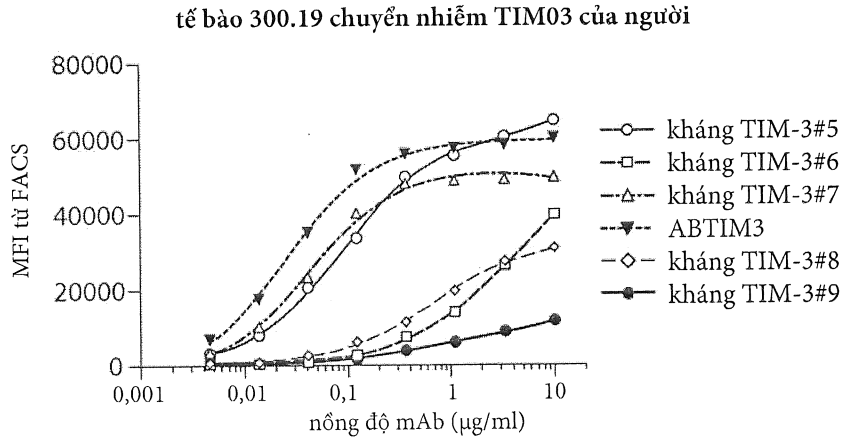


Fig. 2C

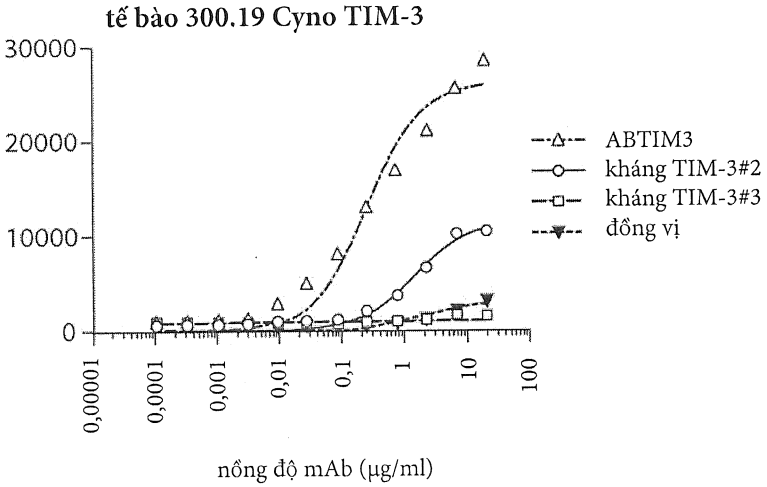

tế bào 300.19 Cyno TIM-3
30000
20000
10000
0
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
ABTIM3
kháng TIM-3#2
kháng TIM-3#3
đồng vị
nồng độ mAb (µg/ml)

Fig. 2D

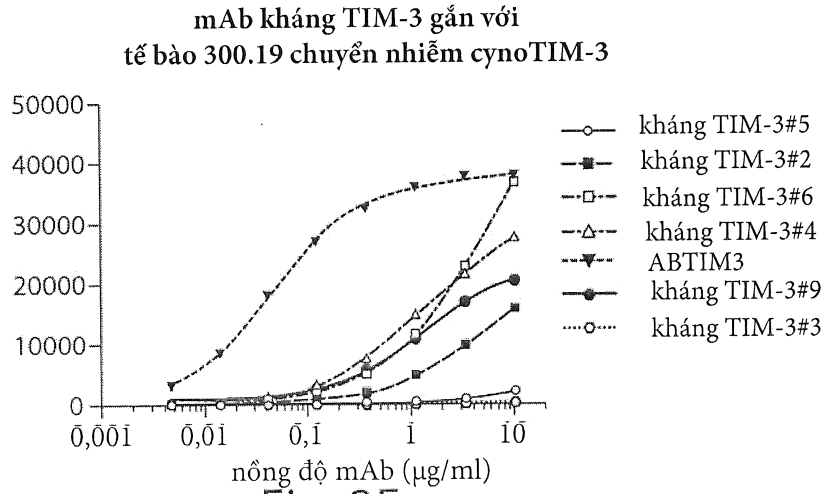

mAb kháng TIM-3 gắn với
tế bào 300.19 chuyển nhiễm cynoTIM-3
50000
40000
30000
20000
10000
0
0,001
0,01
0,1
1
10
kháng TIM-3#5
kháng TIM-3#2
kháng TIM-3#6
kháng TIM-3#4
ABTIM3
kháng TIM-3#9
kháng TIM-3#3
nồng độ mAb (µg/ml)

Fig. 2E

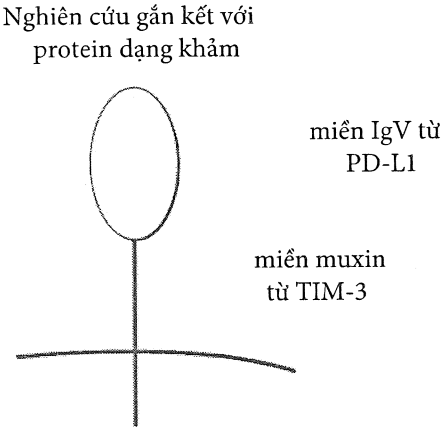

Nghiên cứu gắn kết với
protein dạng khảm
miền IgV từ
PD-L1
miền muxin
từ TIM-3

Fig. 3A

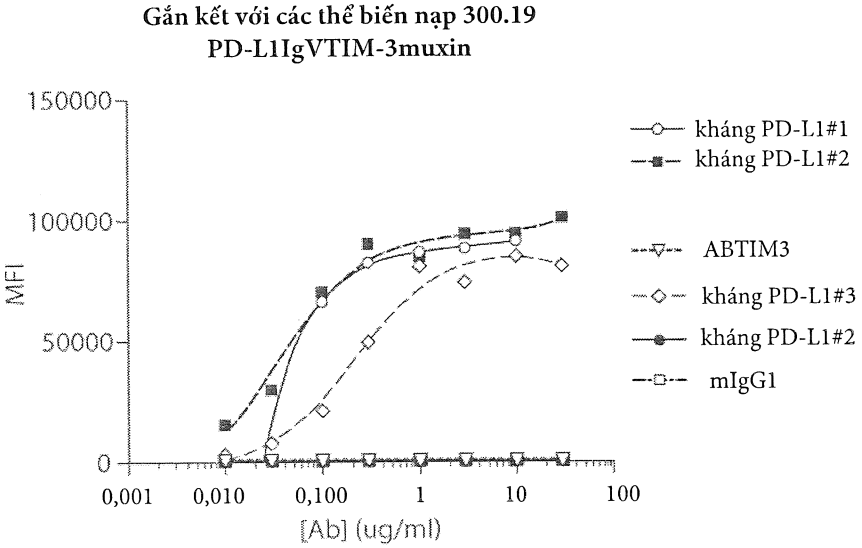

Gắn kết với các thể biến nạp 300.19
PD-L1IgVTIM-3muxin
150000
100000
50000
0
MFI
0,001
0,010
0,100
1
10
100
[Ab] (ug/ml)
kháng PD-L1#1
kháng PD-L1#2
ABTIM3
kháng PD-L1#3
kháng PD-L1#2
mIgG1

Fig. 3B

Ức chế TIM-3 gắn kết với các tế bào chết theo chương trình

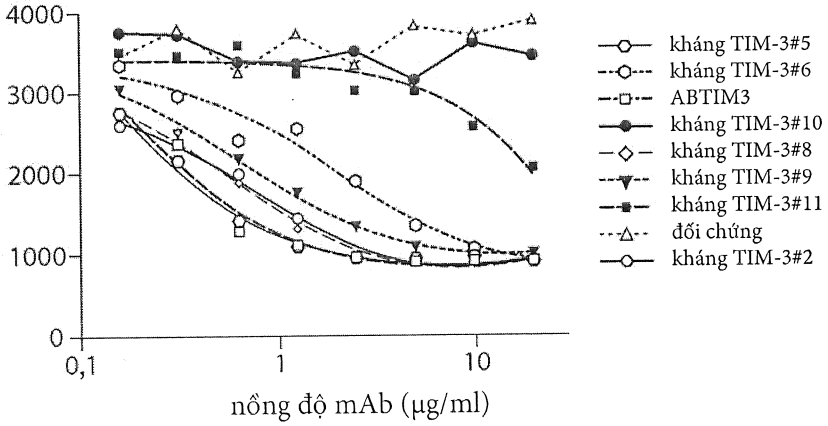


Fig. 4

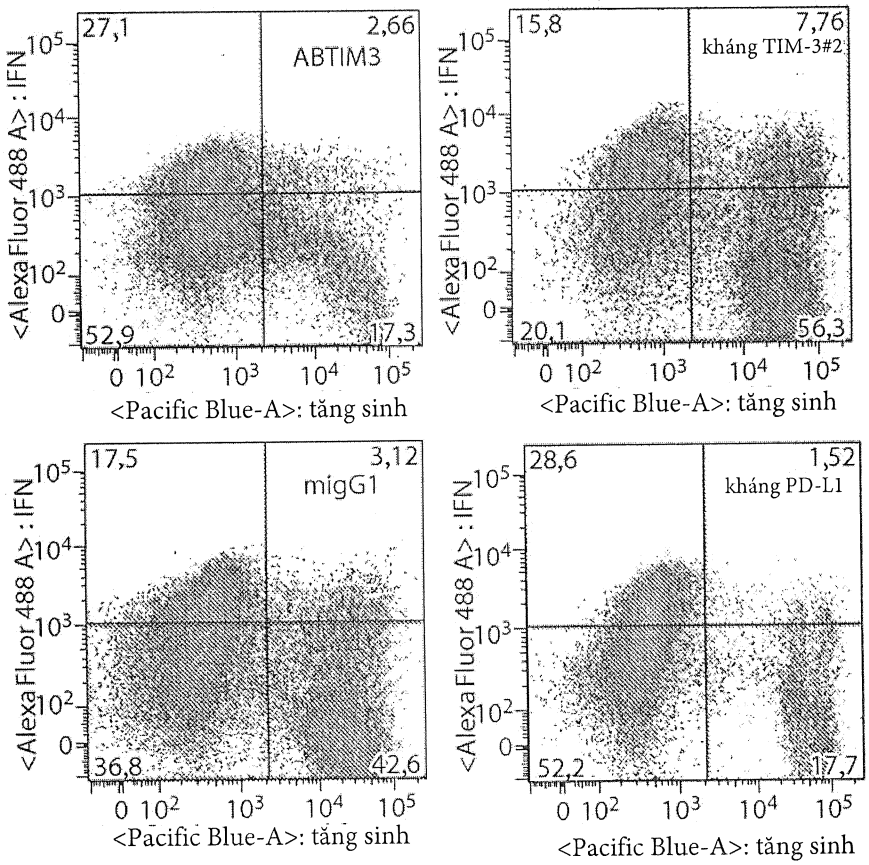

27,1
2,66
ABTIM3
52,9
17,3
15,8
7,76
kháng TIM-3#2
20,1
56,3
17,5
3,12
migG1
36,8
42,6
28,6
1,52
kháng PD-L1
52,2
17,7
<Alexa Fluor 488 A>: IFN
<Pacific Blue-A>: tăng sinh

Fig. 5A

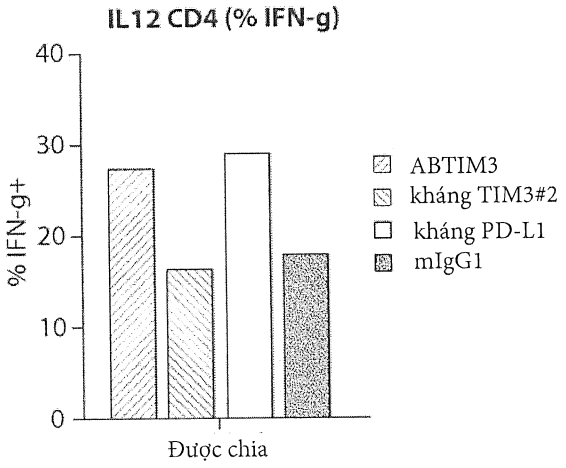

IL12 CD4 (% IFN-g)
% IFN-g+
ABTIM3
kháng TIM3#2
kháng PD-L1
mIgG1
Được chia

Fig. 5B

Tác động lên việc tiêu diệt tế bào K562 bằng tế bào NK tinh sạch

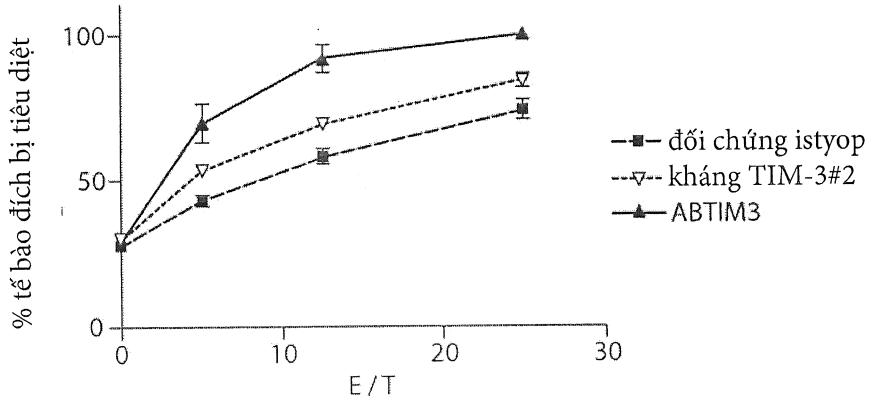


Fig. 6

Gắn kết cạnh tranh FACS

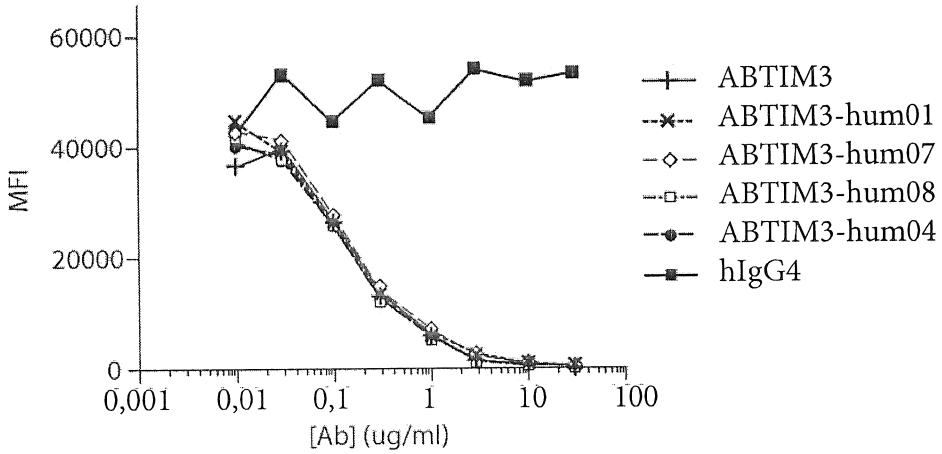


Fig. 7

Gắn kết 300.19 huTIM3:Ab kháng hTIM3, được đo bằng Ab-FITC thứ cấp

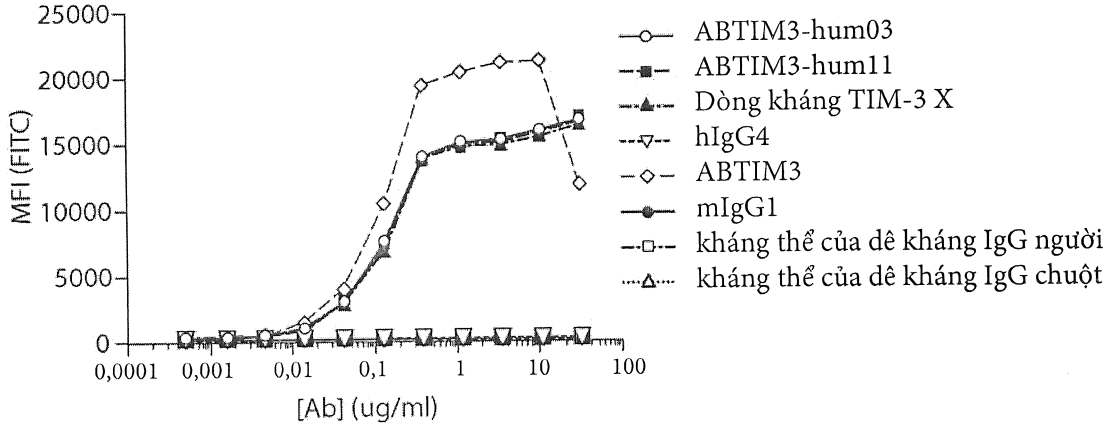


Fig. 8A

Gắn kết cạnh tranh 300.19 hTIM3:Ab hTIM3 khi có mặt ABTIM3

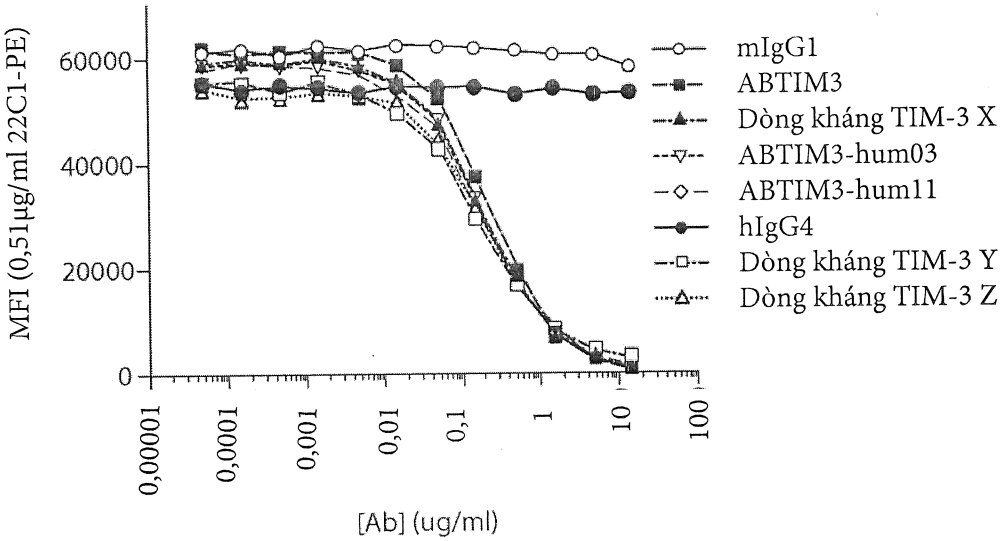


Fig. 8B

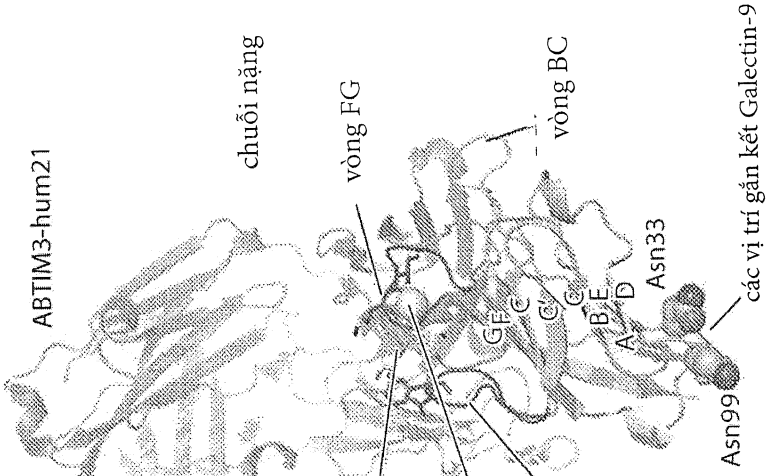

ABTIM3-hum21
chuỗi nặng
vòng FG
vòng BC
chuỗi nhẹ
PtdSer
(được xếp chồng từ
cấu trúc của chuột)
Ca2+
(được xếp chồng từ
cấu trúc của chuột)
vòng CC'
IgV TIM3
của người
Asn33
Asn99
các vị trí gắn kết Galectin-9
được báo cáo

Fig. 9A

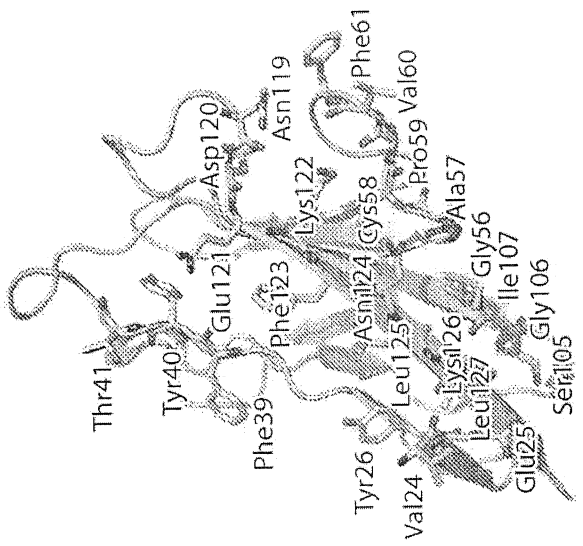
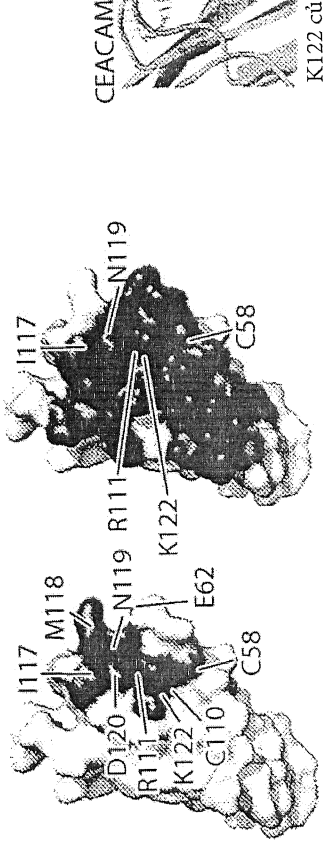

Thr41
Tyr40
Glu121
Asp120
Asn119
Phe61
Val60
Pro59
Cys58
Ala57
Gly56
Ile107
Gly106
Ser105
Lys122
Phe123
Asn124
Leu125
Lys126
Leu127
Glu25
Phe39
Tyr26
Val24

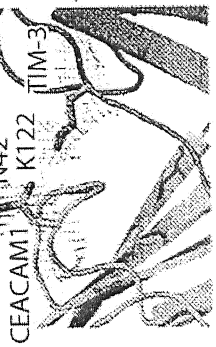
Fig. 9B



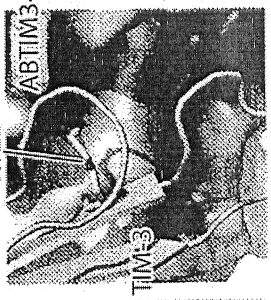
các gốc gắn kết CEACAM1 trên TIM3 của người

epitop ABTIM3 trên TIM-3 của người

Fig. 10A



K122 của TIM-3 của người tạo liên kết hydro với CEACAM1 (Huang et al., (2014) Nature)



K122 của người bị chặn hoàn toàn bởi ABTIM3-hum21

Fig. 10B

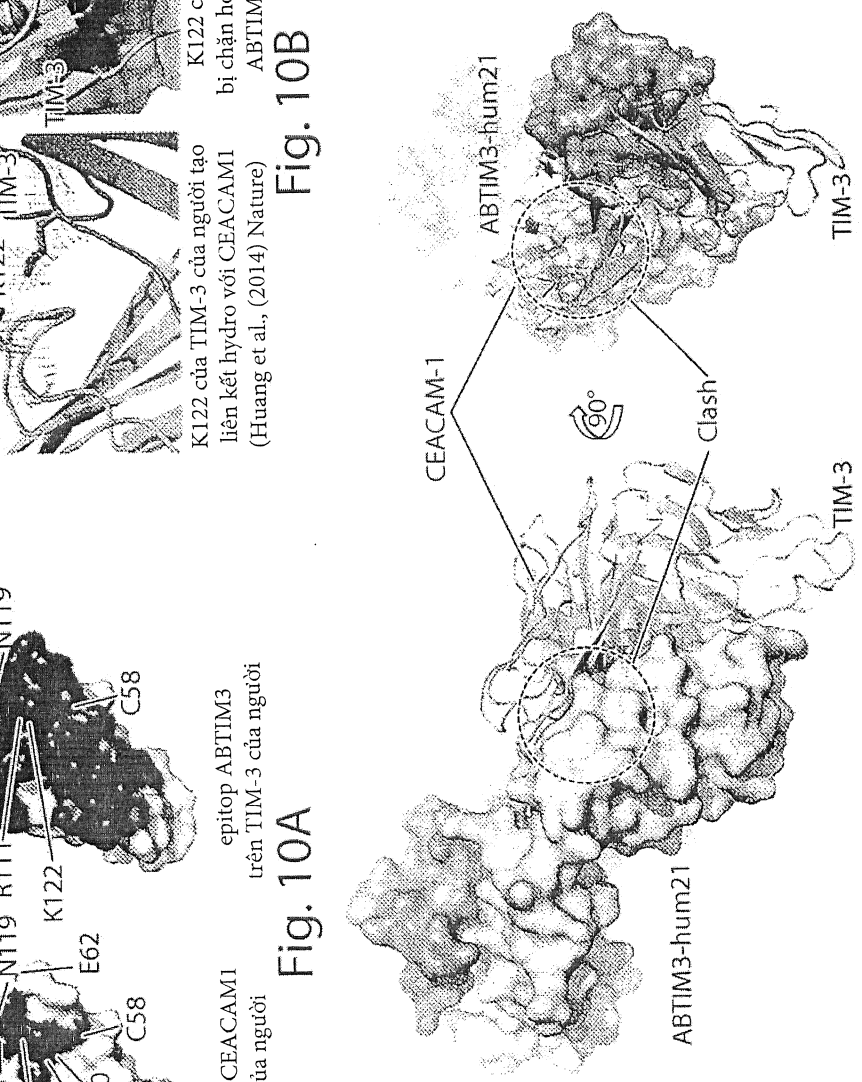
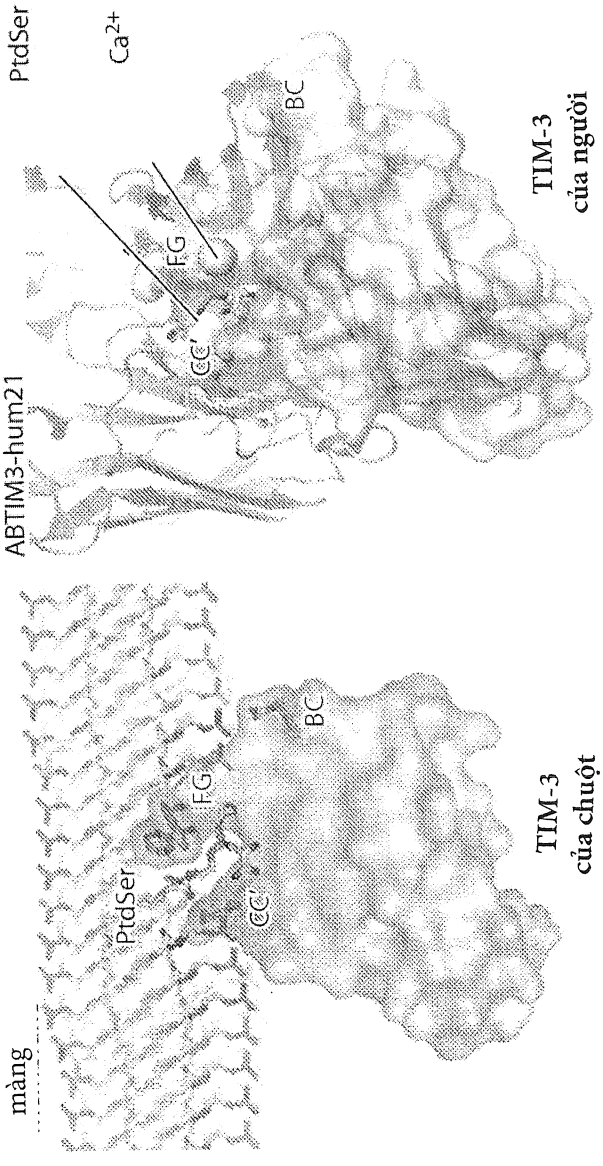


Fig. 10C



DeKruyff, *et al.*, (2010) J Immunol. 184(4):1918-1930

Fig. 11

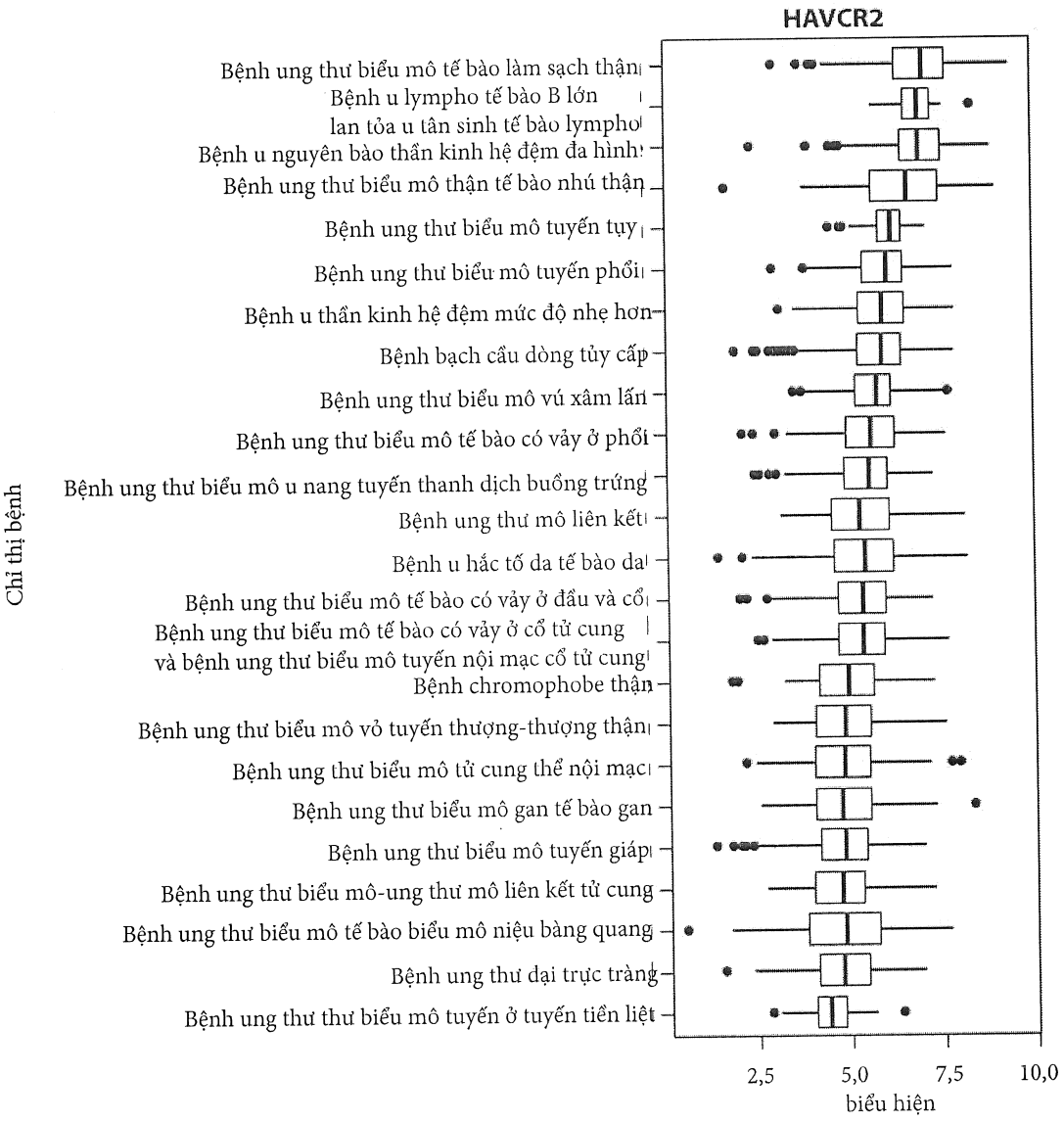

HAVCR2
Chỉ thị bệnh
Bệnh ung thư biểu mô tế bào làm sạch thận
Bệnh u lympho tế bào B lớn
lan tỏa u tân sinh tế bào lympho
Bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình
Bệnh ung thư biểu mô thận tế bào nhú thận
Bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy
Bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi
Bệnh u thần kinh hệ đệm mức độ nhẹ hơn
Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp
Bệnh ung thư biểu mô vú xâm lấn
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở phổi
Bệnh ung thư biểu mô u nang tuyến thanh dịch buồng trứng
Bệnh ung thư mô liên kết
Bệnh u hắc tố da tế bào da
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở đầu và cổ
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở cổ tử cung
và bệnh ung thư biểu mô tuyến nội mạc cổ tử cung
Bệnh chromophobe thận
Bệnh ung thư biểu mô vỏ tuyến thượng-thượng thận
Bệnh ung thư biểu mô tử cung thể nội mạc
Bệnh ung thư biểu mô gan tế bào gan
Bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp
Bệnh ung thư biểu mô-ung thư mô liên kết tử cung
Bệnh ung thư biểu mô tế bào biểu mô niệu bàng quang
Bệnh ung thư dại trực tràng
Bệnh ung thư thư biểu mô tuyến ở tuyến tiền liệt
2,5
5,0
7,5
10,0
biểu hiện

Fig. 12

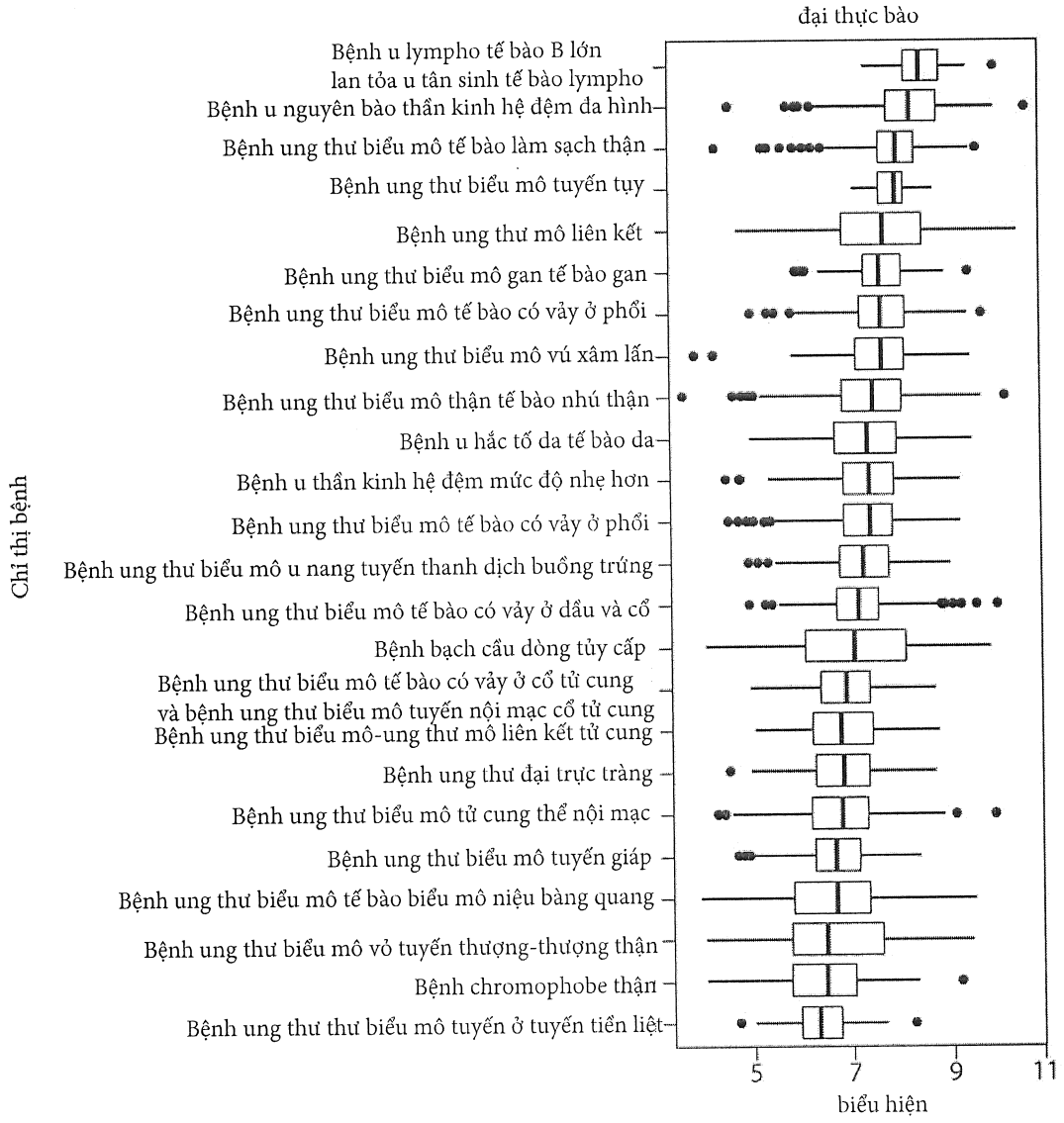

đại thực bào
Bệnh u lympho tế bào B lớn
lan tỏa u tân sinh tế bào lympho
Bệnh u nguyên bào thần kinh hệ đệm da hình
Bệnh ung thư biểu mô tế bào làm sạch thận
Bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy
Bệnh ung thư mô liên kết
Bệnh ung thư biểu mô gan tế bào gan
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở phổi
Bệnh ung thư biểu mô vú xâm lấn
Bệnh ung thư biểu mô thận tế bào nhú thận
Bệnh u hắc tố da tế bào da
Bệnh u thần kinh hệ đệm mức độ nhẹ hơn
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở phổi
Bệnh ung thư biểu mô u nang tuyến thanh dịch buồng trứng
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở đầu và cổ
Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp
Bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy ở cổ tử cung
và bệnh ung thư biểu mô tuyến nội mạc cổ tử cung
Bệnh ung thư biểu mô-ung thư mô liên kết tử cung
Bệnh ung thư đại trực tràng
Bệnh ung thư biểu mô tử cung thể nội mạc
Bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp
Bệnh ung thư biểu mô tế bào biểu mô niệu bàng quang
Bệnh ung thư biểu mô vỏ tuyến thượng-thượng thận
Bệnh chromophobe thận
Bệnh ung thư thư biểu mô tuyến ở tuyến tiền liệt
Chỉ thị bệnh
5
7
9
11
biểu hiện

Fig. 13

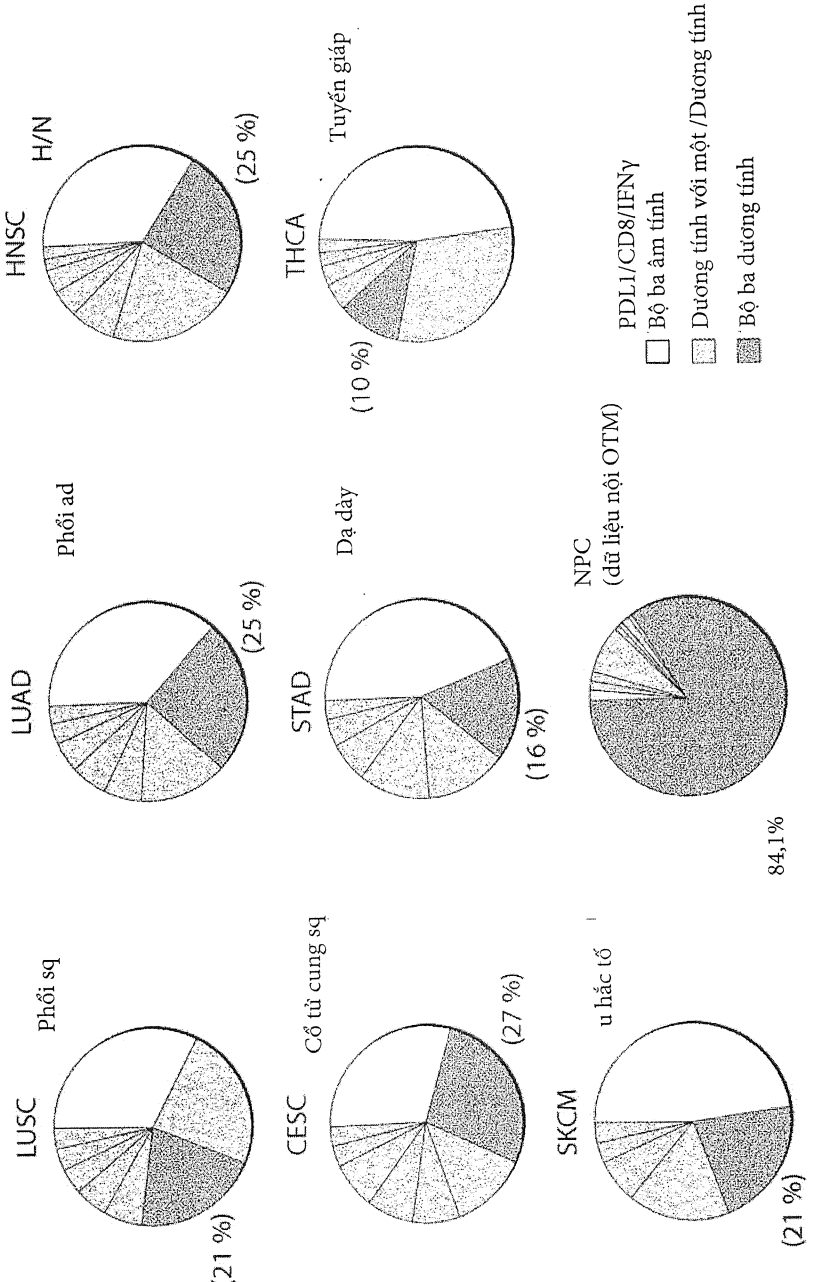

HNSC
H/N
(25 %)
THCA
Tuyến giáp
(10 %)
LUAD
Phổi ad
(25 %)
STAD
Dạ dày
(16 %)
NPC
(dữ liệu nội OTM)
84,1%
PDL1/CD8/IFNγ
Bộ ba âm tính
Dương tính với một /Dương tính với hai
Bộ ba dương tính
LUSC
Phổi sq
(21 %)
CESC
Cổ tử cung sq
(27 %)
SKCM
u hắc tố
(21 %)

Fig. 14

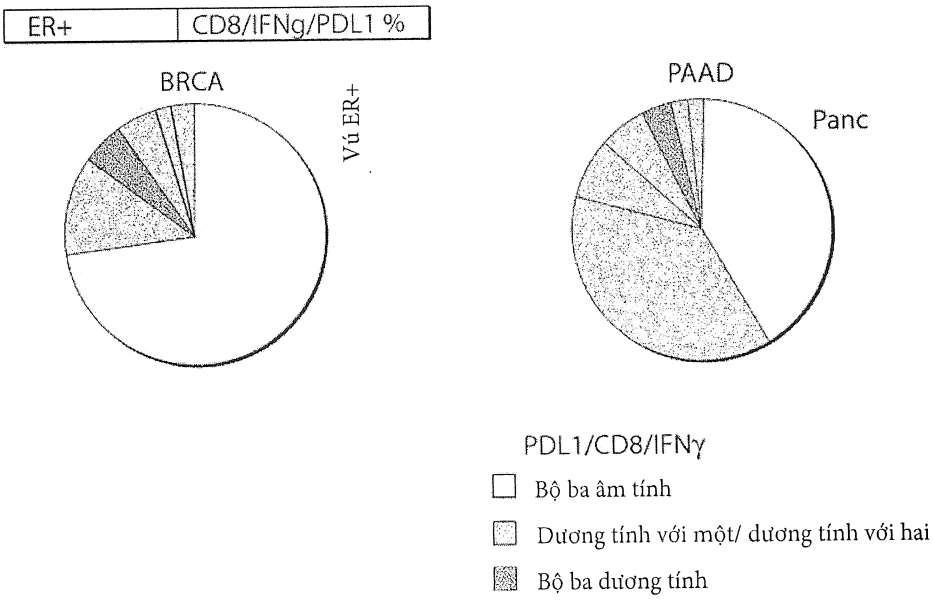

ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
Vú ER+
PAAD
Panc
PDL1/CD8/IFNγ
Bộ ba âm tính
Dương tính với một/ dương tính với hai
Bộ ba dương tính

Fig. 15

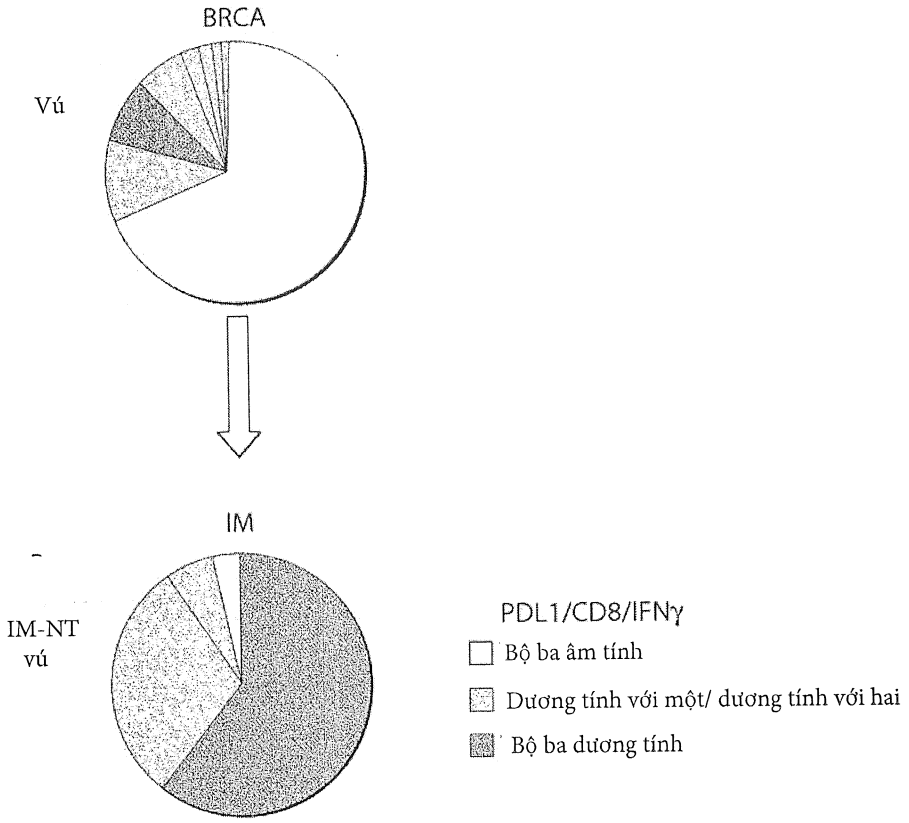

BRCA
Vú
IM
IM-NT
vú
PDL1/CD8/IFNγ
Bộ ba âm tính
Dương tính với một/ dương tính với hai
Bộ ba dương tính

Fig. 16

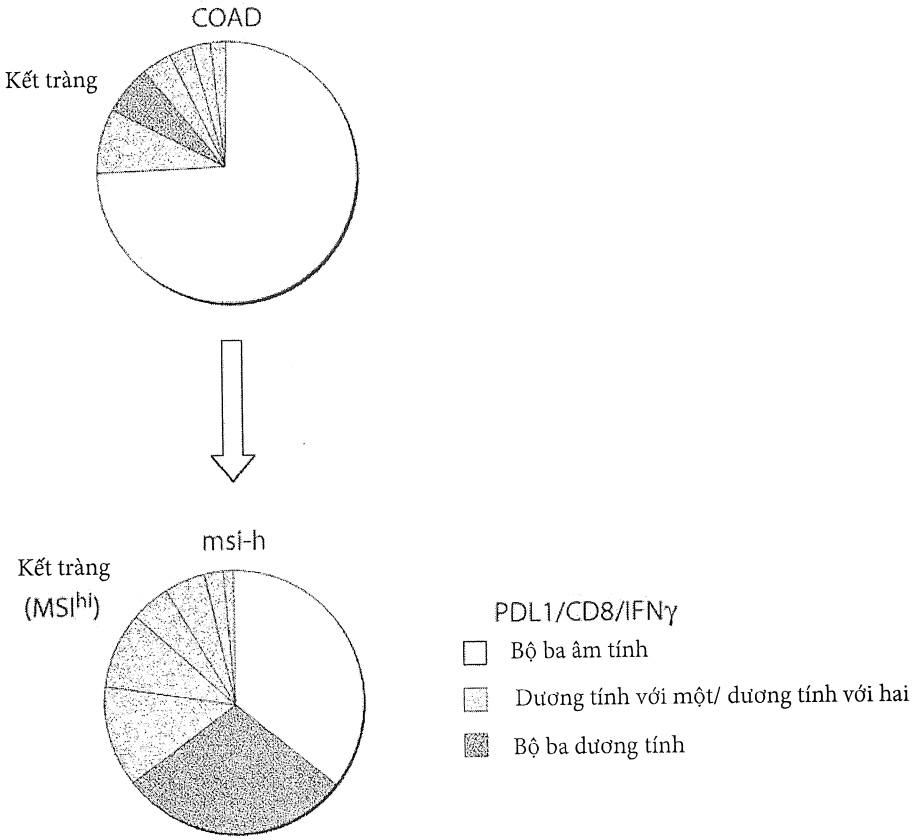

COAD
Kết tràng
msi-h
Kết tràng
(MSI^hi)
PDL1/CD8/IFNγ
Bộ ba âm tính
Dương tính với một/ dương tính với hai
Bộ ba dương tính

Fig. 17

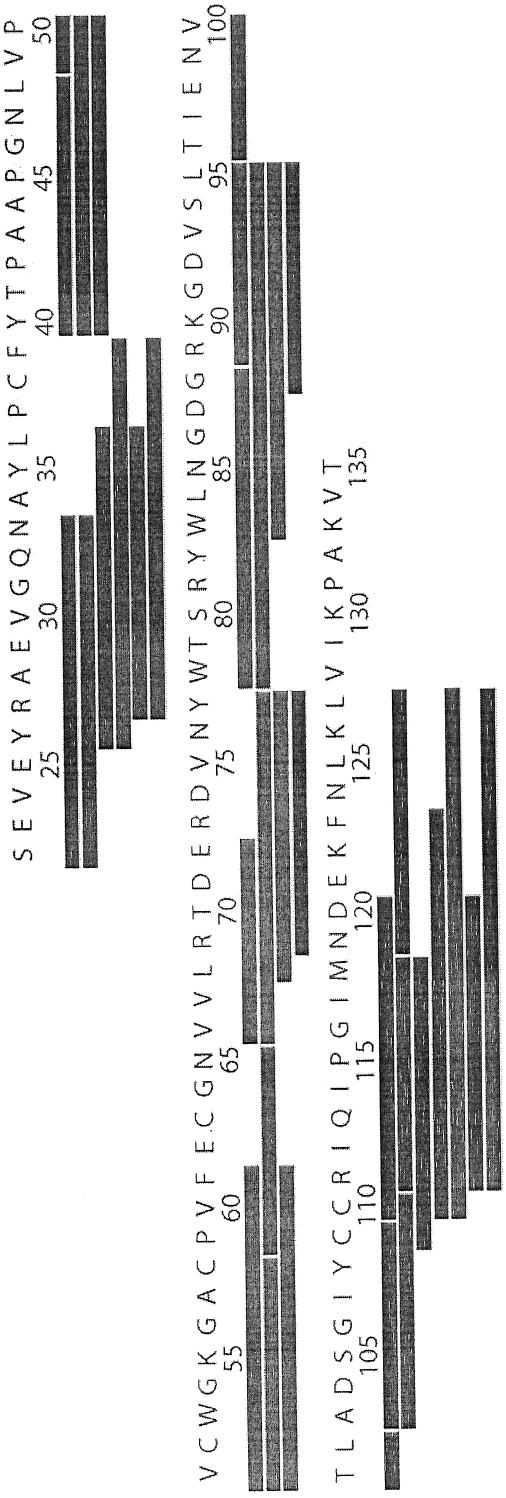

S E V E Y R A E V G Q N A Y L P C F Y T P A A P G N L V P
25 30 35 40 45 50
V C W G K G A C P V F E C G N V V L R T D E R D V N Y W T S R Y W L N G D G R K G D V S L T I E N V
55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
T L A D S G I Y C C R I Q I P G I M N D E K F N L K L V I K P A K V T
105 110 115 120 125 130 135

Fig. 18

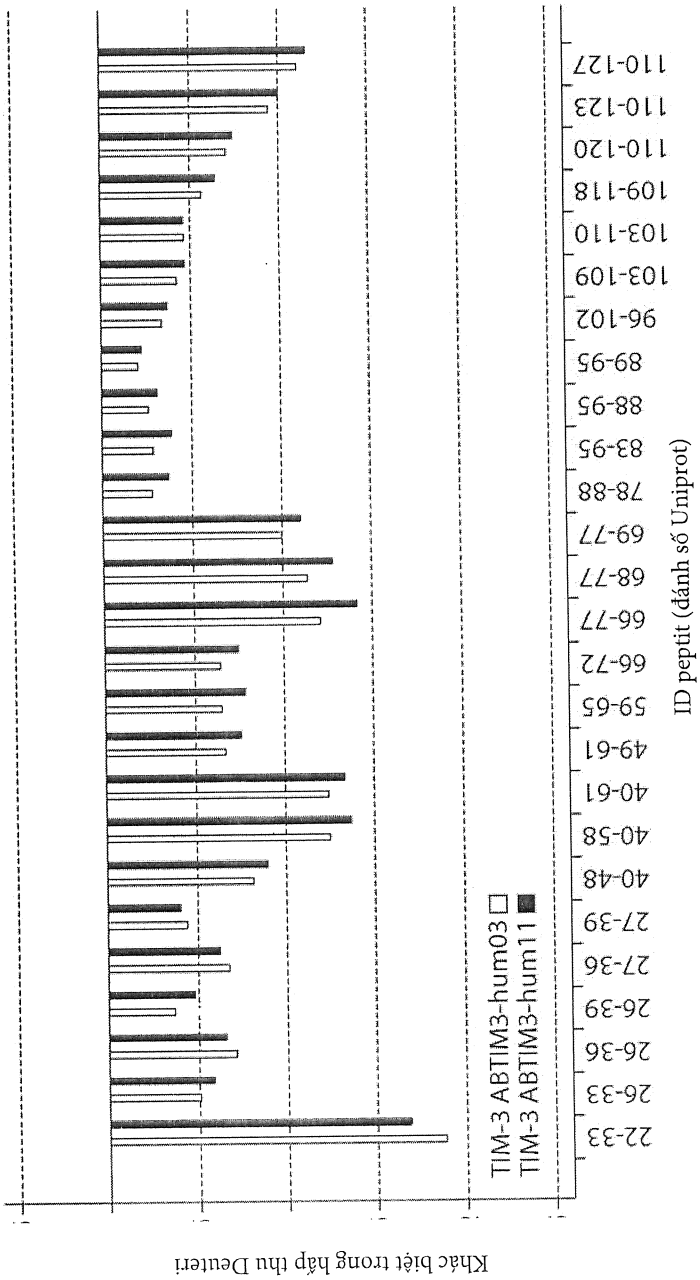

TIM-3 ABTIM3-hum03
TIM-3 ABTIM3-hum11
ID peptit (đánh số Uniprot)
22-33
26-33
26-36
26-39
27-36
27-39
40-48
40-58
40-61
49-61
59-65
66-72
66-77
68-77
69-77
78-88
83-95
88-95
89-95
96-102
103-109
103-110
109-118
110-120
110-123
110-127
Khác biệt trong hấp thu Deuteri

Fig. 19

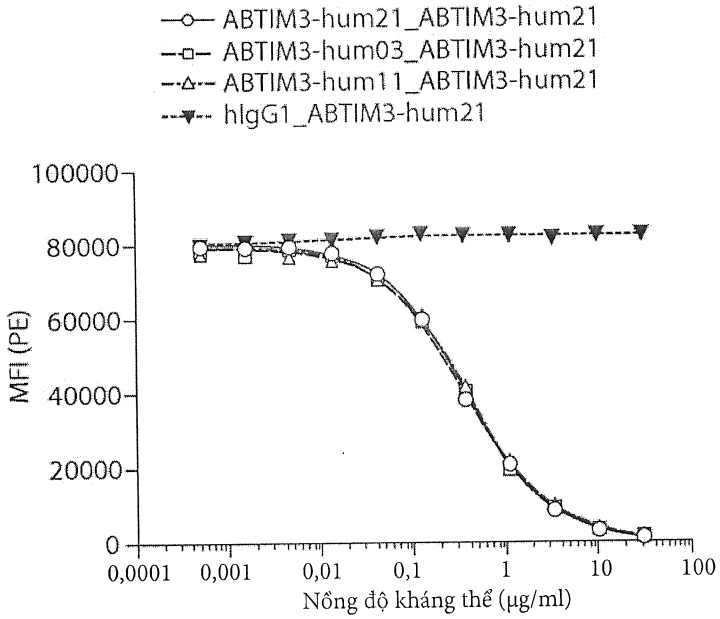

ABTIM3-hum21_ABTIM3-hum21
ABTIM3-hum03_ABTIM3-hum21
ABTIM3-hum11_ABTIM3-hum21
hIgG1_ABTIM3-hum21
MFI (PE)
100000
80000
60000
40000
20000
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Nồng độ kháng thể (µg/ml)

Fig. 20

Bước thử nghiệm 1

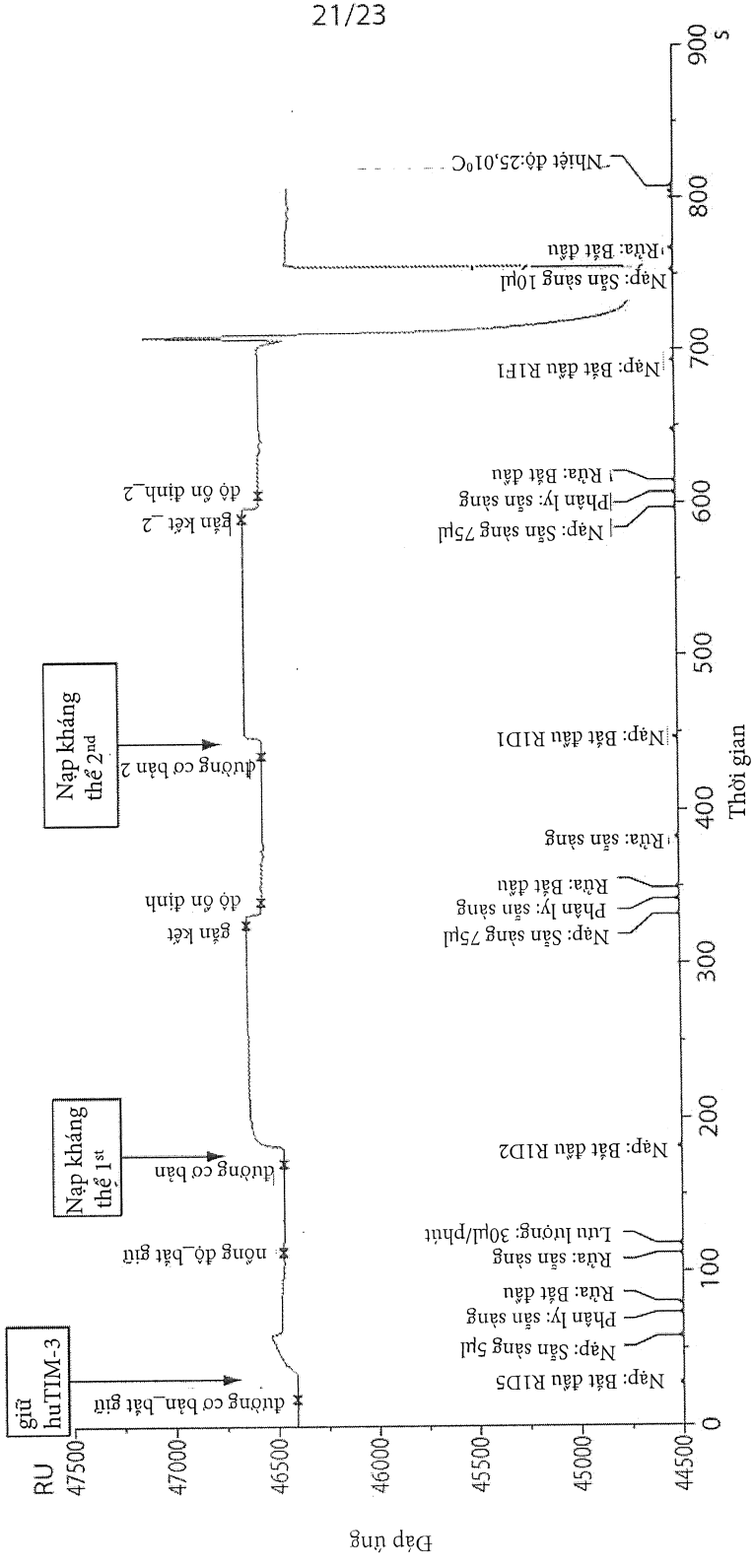


Fig. 21

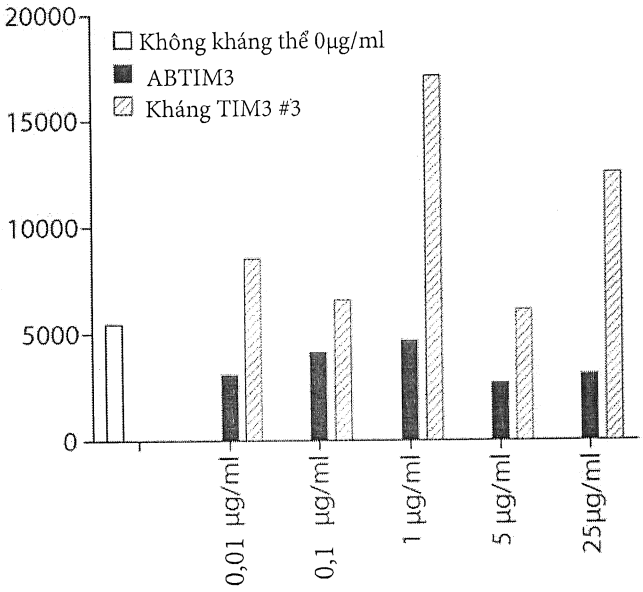

20000
15000
10000
5000
0
Không kháng thể 0µg/ml
ABTIM3
Kháng TIM3 #3
0,01 µg/ml
0,1 µg/ml
1 µg/ml
5 µg/ml
25µg/ml

Fig. 22

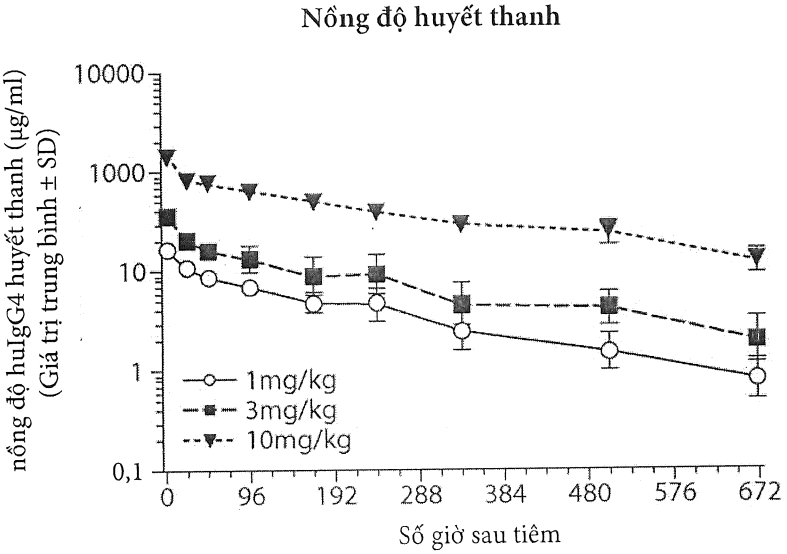


Fig. 23A

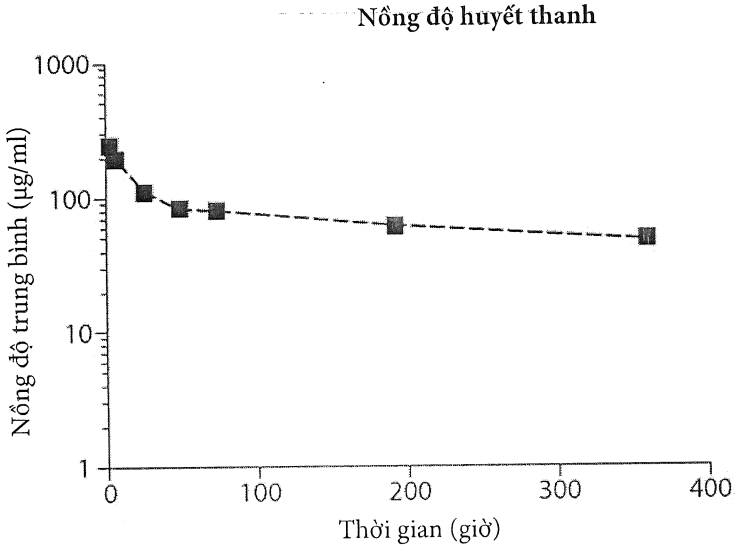


Fig. 23B