(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) **1-0033318**

(51)[7] **C07K 16/28**; A61K 39/00

(13) **B**

(21) 1-2018-01834
(22) 29/09/2016
(86) PCT/US2016/054484 29/09/2016
(87) WO 2017/059095 06/04/2017
(30) 62/235,990 01/10/2015 US
(45) 25/09/2022 414
(43) 25/09/2018 366A

(73) POTENZA THERAPEUTICS, INC. (US)
1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, Massachusetts 02138, United States of America

(72) HICKLIN, Daniel (US); WINSTON, William (US); SEIDEL-DUGAN, Cynthia (US); NIELSON, Nels P. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PROTEIN LIÊN KẾT KHÁNG NGUYÊN ĐƯỢC PHÂN LẬP LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU TIGIT CỦA NGƯỜI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PROTEIN NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các protein liên kết kháng nguyên (ABP) mà liên kết một cách chọn lọc vào TIGIT và các dạng đồng đẳng và các chất đồng đẳng của nó, và các chế phẩm bao gồm các ABP.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Được đề xuất trong bản mô tả này là các protein liên kết kháng nguyên (ABP) có tính đặc hiệu liên kết đối với thụ thể miễn dịch tế bào T có miền Ig và miền ITIM (TIGIT) và các chế phẩm chứa các ABP như vậy, bao gồm cả các dược phẩm, chế phẩm chẩn đoán và kit. Cũng được đề xuất là các phương pháp tạo ra ABP TIGIT, và các phương pháp sử dụng ABP TIGIT, ví dụ, cho các mục đích trị liệu, các mục đích chẩn đoán, và các mục đích nghiên cứu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

TIGIT đã được nhận diện là thụ thể có tính đồng ức chế mà hạn chế đáp ứng của các tế bào T đối với bệnh ung thư và tình trạng lây nhiễm mạn tính. Xem tài liệu: Grogan et al., *J. Immunol.*, 2014, 192: (Phụ trương 1) 203,15., được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Sự phong bế TIGIT đã được thể hiện là góp phần vào mức tăng cường chức năng tác động tế bào T CD8+, và quá trình cải thiện mức thanh thải virut và tình trạng loại thải khối u. *Xem tài liệu đã dẫn.*

Vì vậy, có nhu cầu về phép trị liệu mà có thể đối kháng TIGIT. Được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP mà đáp ứng nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP mà liên kết đặc hiệu TIGIT và các phương pháp sử dụng các ABP như vậy.

Theo một số phương án, TIGIT được chọn lựa từ TIGIT của người ("hTIGIT", SEQ ID NO:1), TIGIT của khỉ đuôi dài ("cTIGIT", SEQ ID NO:2), và TIGIT của chuột ("mTIGIT", SEQ ID NO:3 hoặc 138).

Theo một số phương án, ABP bao gồm kháng thể. Theo một số khía cạnh, kháng thể này là kháng thể đơn dòng. Theo một số khía cạnh, kháng thể này là kháng thể thể khảm. Theo một số khía cạnh, kháng thể này là kháng thể được nhân tính hóa. Theo một số khía cạnh, kháng thể này là kháng thể của người. Theo một số khía cạnh, ABP này bao gồm một đoạn kháng thể. Theo một số phương án, ABP này bao gồm một khung đỡ thay

thế khác.

Theo một số phương án, TIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào đích. Theo một số khía cạnh, ABP đối kháng TIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào đích.

Theo một số phương án, tế bào đích được chọn lựa từ tế bào T tác động, tế bào T có tính điều hòa, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), và tế bào tiêu diệt tự nhiên T (NKT). Theo một số khía cạnh, tế bào đích này là tế bào T tác động được chọn lựa từ tế bào T trợ giúp (CD4-dương tính, "CD4+"), tế bào T gây độc tế bào (CD8-dương tính, "CD8+"), và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, tế bào đích này là tế bào T có tính điều hòa được chọn lựa từ tế bào T có tính điều hòa CD4+CD25+Foxp3+, tế bào T có tính điều hòa CD8+CD25+, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này kích thích các tác dụng sinh học khác nhau gắn liền với quá trình ức chế TIGIT. Theo một số khía cạnh, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ngăn ngừa quá trình ức chế tế bào T tác động. Theo một số khía cạnh, ABP đồng kích thích tế bào T tác động. Theo một số khía cạnh, ABP ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa. Theo một số khía cạnh, ABP làm tăng số tế bào T tác động trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn hệ thống. Theo một số khía cạnh, mô này là khối u. Theo một số khía cạnh, mô này là mô mà bị nhiễm virut.

Cũng được đề xuất là các kit bao gồm một hoặc nhiều ABP trong số các ABP được đề xuất trong bản mô tả này, và các hướng dẫn về việc sử dụng các ABP. Cũng được đề xuất là các kit bao gồm một hoặc nhiều dược phẩm trong số các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, và các hướng dẫn về việc sử dụng dược phẩm này.

Cũng được đề xuất là các polynucleotit được phân lập mã hóa các ABP được đề xuất trong bản mô tả này, và các phần của chúng.

Cũng được đề xuất là các vật truyền bao gồm các polynucleotit như vậy.

Cũng được đề xuất là các tế bào chủ tái tổ hợp bao gồm các polynucleotit như vậy và các tế bào chủ tái tổ hợp bao gồm các vật truyền như vậy.

Cũng được đề xuất là các phương pháp sản xuất ABP được đề xuất trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các polynucleotit, vật truyền hoặc tế bào chủ được đề xuất trong bản mô tả này.

Cũng được đề xuất là các dược phẩm bao gồm các ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tá dược dược dụng.

Cũng được đề xuất là các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc dược phẩm chứa ABP như vậy. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là tình trạng lây nhiễm virut. Theo một số khía cạnh, phương pháp này còn bao gồm việc cho dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu phụ thêm. Theo một số khía cạnh, tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ nhất, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-D-G-V-L-X_1-L-N-K-R-S-F-D-I, trong đó X_1 là A hoặc T (SEQ ID NO: 128); (b) CDR-H2 có trình tự S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, trong đó X_2 là S, Q hoặc G (SEQ ID NO: 129); (c) CDR-H1 có trình tự G-S-I-X_3-S-G-X_4-Y-Y-W-G, trong đó X_3 là E hoặc A, và X_4 là L, V hoặc S (SEQ ID NO: 130); (d) CDR-L3 có trình tự QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64); (e) CDR-L2 có trình tự GASSRAT (SEQ ID NO: 68); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ nhất như vậy.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ nhất như vậy bao gồm: (a) CDR-H3 có SEQ ID NO: 32, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 54, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71; (b) CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 54, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71; (c) CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 39, CDR-H1 có SEQ ID NO: 51, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71; (d) CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 52, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71; hoặc (e) CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 41, CDR-H1 có SEQ ID NO: 53, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ nhất như vậy bao gồm: (a) trình tự V_H có SEQ ID NO: 13 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; (b) trình tự V_H có SEQ ID NO: 12 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; (c) trình tự V_H có SEQ ID NO: 14 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; (d) trình tự V_H có SEQ ID NO: 15 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; (e) trình

tự V_H có SEQ ID NO: 9 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; (f) trình tự V_H có SEQ ID NO: 10 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; hoặc (g) trình tự V_H có SEQ ID NO: 11 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ nhất như vậy bao gồm: (a) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 99 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 100 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; (b) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 97 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 98 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; (c) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 101 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; (d) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; (e) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 90 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; (f) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (g) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 95 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 96 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ hai, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-D-A-N-Y-Y-G-X_1-A-W-A-F-D-P, trong đó X_1 là S hoặc G (SEQ ID NO: 131); (b) CDR-H2 có trình tự S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X_3, trong đó X_2 là S hoặc A, và X_3 là S hoặc G (SEQ ID NO: 132); (c) CDR-H1 có trình tự G-S-I-X_4-S-X_5-X_6-X_7-Y-W-G, trong đó X_4 là S hoặc T, X_5 là S hoặc T, X_6 là S hoặc K, và X_7 là H hoặc Y (SEQ ID NO: 133); (d) CDR-L3 có trình tự QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63); (e) CDR-L2 có trình tự DASNRAT (SEQ ID NO: 67); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ hai như vậy.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ hai như vậy bao gồm: (a) CDR-H3 có SEQ ID NO: 29, CDR-H2 có SEQ ID NO: 37, CDR-H1 có SEQ ID NO: 49, CDR-L3 có SEQ ID NO: 63, CDR-L2 có SEQ ID NO: 67, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 70; (b) CDR-H3 có SEQ ID NO: 30, CDR-H2 có SEQ ID NO: 37, CDR-H1 có SEQ ID NO: 50, CDR-L3 có SEQ ID NO: 63, CDR-L2 có SEQ ID NO: 67, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 70; (c) CDR-H3 có SEQ ID NO: 29, CDR-H2 có SEQ ID NO: 38, CDR-H1 có SEQ ID NO: 50, CDR-L3 có SEQ ID NO: 63, CDR-L2 có SEQ ID NO: 67, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 70; (d)

CDR-H3 có SEQ ID NO: 29, CDR-H2 có SEQ ID NO: 36, CDR-H1 có SEQ ID NO: 48, CDR-L3 có SEQ ID NO: 63, CDR-L2 có SEQ ID NO: 67, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 70; hoặc (e) CDR-H3 có SEQ ID NO: 29, CDR-H2 có SEQ ID NO: 37, CDR-H1 có SEQ ID NO: 50, CDR-L3 có SEQ ID NO: 63, CDR-L2 có SEQ ID NO: 67, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 70.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ hai như vậy bao gồm: (a) trình tự V_H có SEQ ID NO: 5 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 25; (b) trình tự V_H có SEQ ID NO: 7 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 25; (c) trình tự V_H có SEQ ID NO: 8 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 25; (d) trình tự V_H có SEQ ID NO: 4 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 25; hoặc (e) trình tự V_H có SEQ ID NO: 6 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 25.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ hai như vậy bao gồm: (a) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; (b) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 86 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 87 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; (c) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 88 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 89 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; (d) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 79 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 80 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (e) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 85 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ ba, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X_1-D-I, trong đó X_1 là F hoặc L (SEQ ID NO: 134); (b) CDR-H2 có trình tự I-I-N-P-S-X_2-G-L-T-S-Y-A-X_3-K-F-Q-G, trong đó X_2 là L hoặc I, và X_3 là Q hoặc R (SEQ ID NO: 135); (c) CDR-H1 có trình tự Y-T-F-X_4-X_5-Y-Y-X_6-H, trong đó X_4 là G, P hoặc R, X_5 là N, A hoặc E, và X_6 là M hoặc I (SEQ ID NO: 136); (d) CDR-L3 có trình tự QQYVVWPPLT (SEQ ID NO:65); (e) CDR-L2 có trình tự GASTRAT (SEQ ID NO:69); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:72). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ ba như vậy.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ ba như vậy bao gồm: (a) CDR-H3 có SEQ ID NO: 33, CDR-H2 có SEQ ID NO: 43, CDR-H1 có SEQ ID NO: 60, CDR-L3 có SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; (b) CDR-H3 có SEQ ID NO: 34, CDR-H2 có SEQ ID NO: 43, CDR-H1 có SEQ ID NO: 60, CDR-L3 có

SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; (c) CDR-H3 có SEQ ID NO: 33, CDR-H2 có SEQ ID NO: 44, CDR-H1 có SEQ ID NO: 59, CDR-L3 có SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; (d) CDR-H3 có SEQ ID NO: 33, CDR-H2 có SEQ ID NO: 42, CDR-H1 có SEQ ID NO: 58, CDR-L3 có SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; (e) CDR-H3 có SEQ ID NO: 33, CDR-H2 có SEQ ID NO: 42, CDR-H1 có SEQ ID NO: 59, CDR-L3 có SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; hoặc (f) CDR-H3 có SEQ ID NO: 34, CDR-H2 có SEQ ID NO: 44, CDR-H1 có SEQ ID NO: 61, CDR-L3 có SEQ ID NO: 65, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ ba như vậy bao gồm: (a) trình tự V_H có SEQ ID NO: 18 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27; (b) trình tự V_H có SEQ ID NO: 19 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27; (c) trình tự V_H có SEQ ID NO: 21 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27; (d) trình tự V_H có SEQ ID NO: 16 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27; (e) trình tự V_H có SEQ ID NO: 17 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27; hoặc (f) trình tự V_H có SEQ ID NO: 20 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 27.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ ba như vậy bao gồm: (a) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 110 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 111 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; (b) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 112 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; (c) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 116 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 117 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; (d) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 105 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 106 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; (e) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 108 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 109 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (f) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 115 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ tư, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35); (b) CDR-H2 có trình tự X_1-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-X_2-Q-K-F-X_3-G, trong đó X_1 là V hoặc I, X_2 là A hoặc T, và X_3 là Q hoặc R (SEQ ID NO: 137); (c) CDR-H1 có trình tự YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62); (d) CDR-

L3 có trình tự QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66); (e) CDR-L2 có trình tự GASTRAT (SEQ ID NO: 69); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSNLA, (SEQ ID NO: 72). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ tư như vậy.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ tư như vậy bao gồm: (a) CDR-H3 có SEQ ID NO: 35, CDR-H2 có SEQ ID NO: 46, CDR-H1 có SEQ ID NO: 62, CDR-L3 có SEQ ID NO: 66, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; (b) CDR-H3 có SEQ ID NO: 35, CDR-H2 có SEQ ID NO: 47, CDR-H1 có SEQ ID NO: 62, CDR-L3 có SEQ ID NO: 66, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72; hoặc (c) CDR-H3 có SEQ ID NO: 35, CDR-H2 có SEQ ID NO: 45, CDR-H1 có SEQ ID NO: 62, CDR-L3 có SEQ ID NO: 66, CDR-L2 có SEQ ID NO: 69, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 72.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ tư như vậy bao gồm: (a) trình tự V_H có SEQ ID NO: 23 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 28; (b) trình tự V_H có SEQ ID NO: 24 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 28; hoặc (c) trình tự V_H có SEQ ID NO: 22 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 28.

Theo một số phương án, ABP của họ thứ tư như vậy bao gồm: (a) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 121 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 122 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120; (b) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120; hoặc (c) (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 118 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 119 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 120.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là protein liên kết kháng nguyên (ABP) được phân lập mà liên kết đặc hiệu TIGIT của người (hTIGIT; SEQ ID NO: 1), bao gồm: (a) CDR-H3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H3 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24; (b) CDR-H2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H2 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24; (c) CDR-H1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H1 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24; (d) CDR-L3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L3 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28; (e) CDR-L2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L2 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28; và (f) CDR-L1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L1 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, mỗi CDR-H3,

CDR-H2, CDR-H1, CDR-L3, CDR-L2, và CDR-L1 được nhận diện theo sơ đồ đánh số được chọn lựa từ sơ đồ đánh số Kabat, sơ đồ đánh số Chothia, hoặc sơ đồ đánh số IMGT. Theo một số phương án, CDR-H1 được nhận diện như được xác định bằng cả sơ đồ đánh số Chothia và sơ đồ đánh số Kabat, bao gồm luôn cả các đường biên của cả hai sơ đồ đánh số. Theo một số phương án: (a) CDR-H3 bao gồm CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, hoặc biến thể của chúng có 1, 2, hoặc 3 dạng thay thế axit amin; (b) CDR-H2 bao gồm CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, hoặc biến thể của chúng có 1, 2, hoặc 3 dạng thay thế axit amin; (c) CDR-H1 bao gồm CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, hoặc biến thể của chúng có 1 hoặc 2 dạng thay thế axit amin; (d) CDR-L3 bao gồm CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, hoặc biến thể của chúng có 1 hoặc 2 dạng thay thế axit amin; (e) CDR-L2 bao gồm CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, hoặc biến thể của chúng có 1 dạng thay thế axit amin; và (f) CDR-L1 bao gồm CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72, hoặc biến thể của chúng có 1 hoặc 2 dạng thay thế axit amin.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là protein liên kết kháng nguyên (ABP) được phân lập mà liên kết đặc hiệu TIGIT của người (hTIGIT; SEQ ID NO: 1), bao gồm: (a) vùng V_H có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 90% với vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24; và (b) vùng V_L có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 90% với vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án: (a) vùng V_H bao gồm vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, hoặc biến thể của chúng có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 dạng thay thế axit amin; và (b) vùng V_L bao gồm vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, hoặc biến thể của chúng có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 dạng thay thế axit amin. Theo một số phương án, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây: (a) cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này; (b) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT; (c) ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT; (d) ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT; (e) hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK); (f) làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn; (g) ức chế quá trình ức chế tế bào

T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa; (h) không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4; hoặc (i) có khả năng về dạng kết hợp bất kỳ của (a)- (h).

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây: (a) liên kết đặc hiệu TIGIT của khỉ đuôi dài (cTIGIT; SEQ ID NO: 2); (b) liên kết TIGIT của chuột (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng KD cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT; hoặc (c) có khả năng về dạng kết hợp bất kỳ của (a) - (b).

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây: (a) liên kết đặc hiệu cTIGIT (SEQ ID NO: 2); (b) liên kết mTIGIT (SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT và cTIGIT; và (c) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP mà cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây, trong đó ABP này: (a) liên kết đặc hiệu cTIGIT (SEQ ID NO: 2); (b) liên kết mTIGIT (SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT và cTIGIT; và (c) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể này được chọn lựa từ kháng thể của người, kháng thể được nhân tính hóa hoặc kháng thể thể khảm.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây là đa đặc hiệu. Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này liên kết nhiều kháng nguyên (tức là, TIGIT và một kháng nguyên khác (không phải TIGIT)). Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này liên kết nhiều epitop trên một kháng nguyên đơn lẻ (tức là, hai hoặc nhiều epitop hơn nữa trên TIGIT).

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm đoạn kháng thể.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm khung đỡ thay thế khác.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm vùng hằng định của globulin miễn dịch. Theo một số phương án, ABP bao gồm vùng hằng định của

chuỗi nặng của nhóm được chọn lựa từ IgA, IgD, IgE, IgG, hoặc IgM. Theo một số phương án, ABP bao gồm vùng hằng định của chuỗi nặng của nhóm IgG và phân nhóm được chọn lựa từ IgG4, IgG1, IgG2, hoặc IgG3.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết hTIGIT (SEQ ID NO: 1) với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 10nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết hTIGIT (SEQ ID NO: 1) với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 5nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết hTIGIT (SEQ ID NO: 1) với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 2nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết cTIGIT (SEQ ID NO: 2) với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 100nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết cTIGIT (SEQ ID NO: 2) với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 10nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây không thể hiện khả năng liên kết đáng kể nào vào mTIGIT trong thử nghiệm đo giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây liên kết vào mTIGIT bề mặt tế bào với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 50nM. Theo một số phương án, mTIGIT bao gồm SEQ ID NO: 3. Theo một số phương án, mTIGIT bao gồm SEQ ID NO: 138.

Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm trình tự polypeptit có gốc pyroglutamat (pE) ở đầu tận cùng N của nó. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm trình tự V_H mà trong đó Q đầu tận cùng N được thế bằng pE. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm trình tự V_L mà trong đó E đầu tận cùng N được thế bằng pE. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm trình tự chuỗi nặng mà trong đó Q đầu tận cùng N được thế bằng pE. Theo một số phương án, ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây bao gồm trình tự chuỗi nhẹ mà trong đó E đầu tận cùng N được thế bằng pE.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc tình trạng lây nhiễm virut. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung

thư, trong đó ung thư này được chọn lựa từ khối u rắn và khối u huyết học. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây để sử dụng làm dược phẩm trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng mà không có tính đáp ứng với liệu pháp trước. Theo một số phương án, liệu pháp trước này là liệu pháp bao gồm một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là polynucleotit được phân lập mã hóa ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây, V_H của nó, V_L của nó, chuỗi nhẹ của nó, chuỗi nặng của nó hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là vật truyền bao gồm polynucleotit. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là tế bào chủ bao gồm polynucleotit và/hoặc vật truyền. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp sản xuất ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây, bao gồm việc biểu hiện ABP trong tế bào chủ và phân lập ABP được biểu hiện.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là dược phẩm chứa ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây. Theo một số phương án, lượng của ABP trong dược phẩm là đủ để (a) làm tăng hoạt tính tế bào T tác động; (b) làm tăng hoạt tính tế bào T tiêu hủy tế bào; (c) làm tăng hoạt tính tế bào NK; (d) ức chế quá trình truyền tín hiệu do TIGIT làm trung gian; (e) ức chế hoặc phong bế khả năng liên kết của CD155 và hoặc CD112 vào TIGIT; hoặc (f) dạng kết hợp bất kỳ của (a) - (e), ở đối tượng. Theo một số phương án, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây còn bao gồm kháng thể mà đối kháng PD-1 hoặc phong bế PD-L1 khỏi tương tác với PD-1. Theo một số phương án, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây là để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc tình trạng lây nhiễm virut. Theo một số phương án, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư, trong đó ung thư này được chọn lựa từ khối u rắn và khối u huyết học. Theo một số phương án, dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây là để sử dụng làm dược phẩm trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng mà không có tính đáp ứng với liệu pháp trước. Theo một số phương án, liệu pháp trước này là liệu pháp bao gồm một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm

việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây hoặc dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư hoặc tình trạng lây nhiễm virut. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư, và ung thư này được chọn lựa từ khối u rắn và khối u huyết học. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp điều biến đáp ứng miễn dịch ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP bất kỳ trong số các ABP trên đây hoặc dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây. Theo một số phương án, phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trên đây, còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu phụ thêm. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được chọn lựa từ một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1, liệu pháp hóa học, chất kích thích miễn dịch, bức xạ, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp điều trị trên đây, các cách sử dụng của ABP hoặc các cách sử dụng của dược phẩm là một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1, và trong đó chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ kháng thể, chất bắt chước peptit, phân tử nhỏ hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonomethoxine 1, và sulfamethizole 2.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp điều trị trên đây, các cách sử dụng của ABP hoặc các cách sử dụng của dược phẩm là chất kích thích miễn dịch được chọn lựa từ (a) một chất mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch hoặc phối tử của nó hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy; (b) chất chủ vận đối với thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch hoặc axit nucleic mã hóa chất chủ vận như vậy; (c) xytokin hoặc axit nucleic mã hóa xytokin; (d) virut gây tiêu khối u hoặc axit nucleic mã hóa virut gây tiêu khối u; (e) tế bào T biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm; (f) kháng thể được dẫn dắt bởi tế bào T song đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu hoặc axit nucleic mã hóa kháng thể như vậy; (g) kháng thể kháng TGF-ß hoặc axit nucleic mã hóa kháng thể như vậy; (h) bẫy TGF-ß hoặc axit nucleic mã hóa bẫy như vậy; (i) vacxin đối với kháng nguyên gắn liền với bệnh ung thư, bao gồm cả kháng nguyên như vậy hoặc axit nucleic mã hóa

kháng nguyên như vậy và (j) các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là một chất mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch hoặc phối tử của nó hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy, và thụ thể có tính ức chế này hoặc phối tử của nó được chọn lựa từ CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritin, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất chủ vận đối với thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch hoặc axit nucleic mã hóa chất chủ vận như vậy, và thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch được chọn lựa từ phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là xytokin hoặc axit nucleic mã hóa xytokin được chọn lựa từ IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là virut gây tiêu khối u hoặc axit nucleic mã hóa virut gây tiêu khối u được chọn lựa từ virut herpes simplex, virut viêm miệng mụn nước, adenovirut, virut bệnh Newcastle, virut bệnh đậu mùa, virut Maraba, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được tạo dạng chế phẩm trong cùng một dược phẩm với ABP. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được tạo dạng chế phẩm trong một dược phẩm khác với ABP. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được cho dùng trước khi cho dùng ABP. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được cho dùng sau khi cho dùng ABP. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được cho dùng một cách đồng thời với ABP.

Theo một số phương án, đối tượng này là đối tượng mà đã được điều trị bằng một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 trước khi thực hiện phương pháp như vậy.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng gây hại cho đối tượng này không có tính đáp ứng với liệu pháp trước. Theo một số phương án, liệu pháp trước này là liệu pháp bao gồm một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là kit bao gồm dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm trên đây, và các hướng dẫn về cách sử dụng dược phẩm như vậy. Theo một số phương án, kit này còn bao gồm dược phẩm phụ thêm bao

gồm tác nhân trị liệu phụ thêm và các hướng dẫn về cách sử dụng tác nhân trị liệu phụ thêm như vậy. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này được chọn lựa từ một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1, liệu pháp hóa học, chất kích thích miễn dịch, bức xạ, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1, và trong đó chất này ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ kháng thể, chất bắt chước peptit, phân tử nhỏ hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonomethoxine 1, và sulfamethizole 2. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch được chọn lựa từ (a) một chất mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch hoặc phối tử của nó hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy; (b) chất chủ vận đối với thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch hoặc axit nucleic mã hóa chất chủ vận như vậy; (c) xytokin hoặc axit nucleic mã hóa xytokin; (d) virut gây tiêu khối u hoặc axit nucleic mã hóa virut gây tiêu khối u; (e) tế bào T biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm; (f) kháng thể được dẫn dắt bởi tế bào T song đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu hoặc axit nucleic mã hóa kháng thể như vậy; (g) kháng thể kháng TGF-ß hoặc axit nucleic mã hóa kháng thể như vậy; (h) bẫy TGF-ß hoặc axit nucleic mã hóa bẫy như vậy; (i) vacxin đối với kháng nguyên gắn liền với bệnh ung thư, bao gồm cả kháng nguyên như vậy hoặc axit nucleic mã hóa kháng nguyên như vậy và (j) các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là một chất mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch hoặc phối tử của nó hoặc axit nucleic mã hóa chất như vậy, và thụ thể có tính ức chế này hoặc phối tử của nó được chọn lựa từ CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritin, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất chủ vận đối với thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch hoặc axit nucleic mã hóa chất chủ vận như vậy, và thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch được chọn lựa từ phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là xytokin hoặc axit nucleic mã hóa xytokin được chọn lựa từ IL-2,

IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là virut gây tiêu khối u hoặc axit nucleic mã hóa virut gây tiêu khối u được chọn lựa từ virut herpes simplex, virut viêm miệng mụn nước, adenovirut, virut bệnh Newcastle, virut bệnh đậu mùa, virut Maraba, và các dạng kết hợp của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các Hình 1A-1B thể hiện các dạng xếp thẳng hàng trình tự của các phân tử khác nhau được mô tả thêm trong phần các Ví dụ. Hình 1A thể hiện các dạng xếp thẳng hàng trình tự của các miền ngoại bào TIGIT từ người, khỉ đuôi dài, chuột nhắt (SEQ ID NO: 3), và các trình tự tham chiếu TIGIT của chuột cống. Hình 1B thể hiện dạng xếp thẳng hàng của các miền ngoại bào PVRL4 và TIGIT của người.

Hình 2 là dạng minh họa về độ tương đồng giữa các con đường CD28-CTLA4 và CD226-TIGIT và vì vậy, tính hữu dụng của TIGIT trong vai trò là đích điểm kiểm soát miễn dịch. Sinh học đồng kích thích/đồng ức chế của CD226/TIGIT là tương tự với sinh học đồng kích thích/đồng ức chế của CD28/CTLA4; TIGIT đem lại tín hiệu có tính ức chế cho các tế bào T trong khi CD226 đem lại tín hiệu đồng kích thích cho các tế bào T. Các phối tử CD155 và CD112 của TIGIT được biểu hiện rộng khắp trong các khối u đem lại môi trường ức chế miễn dịch.

Hình 3 thể hiện biểu đồ dạng sơ đồ của thử nghiệm đồng nuôi cấy HT-1080 kháng CD3/Jurkat TIGIT được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 4A thể hiện các đường cong EC_{50} từ các thử nghiệm làm ví dụ so sánh khả năng của MAB10 và đối chứng kiểu tương đương IgG4 trong việc kích thích quá trình sản xuất IL-2 trong các tế bào Jurkat được xử lý bằng công nghệ biểu hiện TIGIT của người. Hình 4B thể hiện các đường cong EC_{50} từ các thử nghiệm làm ví dụ so sánh khả năng của MAB10 và đối chứng kiểu tương đương IgG4 trong việc kích thích quá trình sản xuất IL-2 trong các tế bào Jurkat được xử lý bằng công nghệ biểu hiện TIGIT của khỉ đuôi dài.

Hình 5A-5C thể hiện phép phân tích quá trình biểu hiện TIGIT trên các tế bào T CD4+ của người bằng FACS. Hình 5A và Hình 5B thể hiện dãy nối tiếp gồm các biểu đồ thể hiện phép phân tích quá trình biểu hiện của TIGIT, PVR và CD226 trên tế bào T CD4+ không được kích thích (Hình 5A) và tế bào T CD4+ được kích thích (Hình 5B). Hình 5C thể hiện phép phân tích về quá trình biểu hiện TIGIT trên tế bào T CD4+ nguyên sơ (dương tính đối với CD45RA, dấu ấn của các tế bào T nguyên sơ, ô trên cùng bên phải) và tế bào

T CD4+ nhớ (dương tính đối với CD45RO, dấu ấn của các tế bào T được hoạt hóa, ô dưới cùng bên phải).

Các Hình 6A-6O thể hiện tác dụng của việc điều trị bằng các MAB đối với các PBMC được kích thích ở dưới mức tối ưu từ các đối tượng cho là người. Các MAB được kiểm tra về khả năng của chúng trong việc kích thích IFN-γ trong các PBMC từ các đối tượng cho là người, bao gồm cả kháng thể IgG4 đối chứng (Hình 6A), MAB2 (Hình 6B), MAB3 (Hình 6C), MAB4 (Hình 6D), MAB5 (Hình 6E), MAB10 (Hình 6F), MAB11 (Hình 6G), MAB12 (Hình 6H), MAB15 (Hình 6I), MAB16 (Hình 6J), và SEC1 (TIGIT của chuột túi má kháng của chuột nhắt, Hình 6K). Việc điều trị các PBMC từ Đối tượng cho 1 bằng MAB10 kích thích quá trình điều hòa tăng của một vài xytokin gây viêm, bao gồm cả yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF, Hình 6L), độc tố bạch huyết bào alpha (LT-α, Hình 6M), và interferon gamma (IFN-γ, Hình 6N). Hình 6O thể hiện biểu đồ minh họa EC_{50} của MAB10 trong các PBMC từ Đối tượng cho 1, như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ.

Các Hình 7A-7E đưa ra dãy nối tiếp gồm các biểu đồ thể hiện tác dụng của MAB10 đối với sự tiết xytokin trong các PBMC được kích thích ở dưới mức tối ưu từ Đối tượng cho 2, bao gồm cả IFN-γ (Hình 7A), TNF (Hình 7B), interleukin 6 (IL-6, Hình 7C), yếu tố kích thích cụm đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF, Hình 7D), và LT-α (Hình 7E). Dữ liệu từ các tế bào được điều trị bằng MAB10 được thể hiện ở dạng vạch đen và dữ liệu từ các tế bào được điều trị bằng đối chứng kiểu tương đương IgG4 được thể hiện ở dạng vạch xám nhạt. Nồng độ kháng thể của mỗi vạch là bằngμg/ml.

Các Hình 8A-8C đưa ra dãy nối tiếp gồm các biểu đồ thể hiện rằng chất đối kháng kháng thể MAB10 kháng TIGIT làm tăng IFN-γ trong thử nghiệm tế bào CD4+ bằng cách sử dụng các tế bào thu được từ ba đối tượng cho khác nhau. Hình 8A thể hiện các kết quả thu được từ các tế bào CD4+ thu được từ Đối tượng cho 1. Hình 8B thể hiện các kết quả thu được từ các tế bào CD4+ thu được từ Đối tượng cho 2. Hình 8C thể hiện các kết quả thu được từ các tế bào CD4+ thu được từ Đối tượng cho 3. Mức sản xuất IFN-γ trong các tế bào được điều trị bằng MAB10 (các vạch đen) hoặc đối chứng kiểu tương đương IgG4 (các vạch xám nhạt) là được thể hiện ở ô bên trái của mỗi hình trong số các Hình 8A-8C. Trị số EC_{50} trung bình của MAB10 trong thử nghiệm này được tính toán bằng cách xác định nồng độ của MAB10 cần thiết để kích thích 50% mức tăng về tín hiệu IFN-γ (được vẽ đồ thị ở ô bên phải của mỗi hình trong số các Hình 8A-8C).

Hình 9A thể hiện các kết quả của thử nghiệm mà trong đó tỷ lệ 1:1 giữa MAB10 và

pembrolizumab (kháng thể kháng PD-1) được sử dụng trong Thử nghiệm Sinh học Kết hợp PD-1/TIGIT dựa trên cơ chế tác dụng. Nồng độ của mỗi kháng thể là 25, 10, 4, 1,6, 0,64, 0,256, 0,1024, 0,04096, và 0,016384µg/ml. IgG4 không được hướng đích được sử dụng làm đối chứng. Như được thể hiện trong Hình 9A, chỉ có dạng kết hợp của MAB10 và pembrolizumab (EC_{50} là 5,06nM) đã phong bế khả năng liên kết đủ để kích thích hoạt tính luxiferaza trong các tế bào Jurkat. Hình 9B thể hiện các kết quả của thử nghiệm với liều lượng cố định (1µg/ml) của pembrolizumab (hoặc đối chứng IgG4) và liều lượng thay đổi của MAB10 (50, 20, 8, 3,2, 1,28, 0,512, 0,2048, 0,08192, và 0,032768µg/ml). Trong các Hình 9A và 9B, chỉ một mình đối chứng IgG4 hoặc dạng kết hợp IgG4 + MAB10 đã không kích thích hoạt tính luxiferaza.

Các Hình 10A-10D là dãy nối tiếp gồm các biểu đồ thể hiện tác dụng của MAB10 đối với các tế bào T CD4+ được kích thích bằng CMV từ đối tượng cho là người bằng cách sử dụng phương pháp nhuộm xytokin nội bào. Quá trình ủ các tế bào CD4+ với MAB10 (các vạch đen) làm tăng mức sản xuất của các xytokin tác động theo phương thức phụ thuộc vào liều lượng, bao gồm cả TNF (Hình 10A), IL-2 (Hình 10B), và IFN-γ (Hình 10C) so với các tế bào được ủ với đối chứng IgG4 (các vạch trắng). Hình 10D thể hiện rằng quá trình ủ bằng MAB10 làm tăng tỷ lệ của các tế bào T CD4+ được hoạt hóa đặc hiệu với kháng nguyên. Trong Hình 10D, các tế bào mà được điều trị bằng 20µg/ml của đối chứng IgG4 hoặc MAB10 được phân tích bằng FACS về mức biểu hiện của CD3 (dấu ấn của các tế bào T trưởng thành) và mức biểu hiện của TNF và IL-2. Các khác biệt thống kê được tính toán giữa nhóm MAB10 và nhóm đối chứng IgG4 (điều trị cùng nồng độ) bằng cách sử dụng kiểm nghiệm T của Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001).

Các Hình 11A-11D là dãy nối tiếp gồm các biểu đồ tương tự với Hình 10, nhưng bằng cách sử dụng các tế bào CD8+, và thể hiện mức sản xuất TNF (Hình 11A), perforin (Hình 11B), và granzym B (Hình 11C) bằng các tế bào được điều trị bằng MAB10 như vậy hoặc đối chứng IgG4. Hình 11D thể hiện rằng quá trình ủ bằng MAB10 cũng làm tăng tỷ lệ của các tế bào T CD8+ được hoạt hóa đặc hiệu với kháng nguyên. Các tế bào mà được điều trị bằng 20µg/ml của đối chứng IgG4 hoặc MAB10 được phân tích bằng FACS về mức biểu hiện của CD3 và mức biểu hiện của perforin và granzym B. Các khác biệt thống kê được tính toán giữa nhóm MAB10 và nhóm đối chứng IgG4 (điều trị cùng nồng độ) bằng cách sử dụng kiểm nghiệm T của Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005,

****=p<0,001).

Các Hình 12A-12D thể hiện các kết quả của việc điều trị các tế bào từ cùng một đối tượng cho, trong đó sự phong bế bằng MAB10 khuếch đại các đáp ứng tế bào T CD8+ đặc hiệu với CMV. Các tế bào được ủ với một loạt nồng độ của MAB10 (các vạch đen) hoặc đối chứng IgG4 (các vạch trắng), và tỷ lệ phần trăm của quần thể dương tính kép perforin + granzym B+ (Hình 12A) hoặc IFN-γ + TNF+ (Hình 12C) được phân tích. Các khác biệt thống kê được tính toán giữa nhóm MAB10 và nhóm đối chứng IgG4 (điều trị cùng nồng độ) bằng cách sử dụng kiểm nghiệm T của Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001). Hình 12B (phép phân tích perforin + granzym B+) và Hình 12D (phép phân tích IFN-γ + TNF+) thể hiện tỷ lệ của các tế bào dương tính kép so sánh các tế bào được điều trị bằng 20µg/ml của kháng thể đối chứng (các ô bên trái) hoặc 20µg/ml của MAB10 (các ô bên phải).

Hình 13 là biểu đồ thể hiện tác dụng kết hợp của MAB10 và kháng thể PD-1 pembrolizumab đối với các tế bào từ cùng một đối tượng cho như được sử dụng đối với các Hình 10-12. Các tế bào được kích thích bằng các sản phẩm phân giải CMV và được điều trị bằng 2µg/ml pembrolizumab hoặc IgG4 đối chứng, và 10, 20, hoặc 40µg/ml kháng thể đối chứng hoặc MAB10, và mức sản xuất TNF được đo. Bốn nhóm gồm các tế bào được kiểm tra, và được điều trị bằng đối chứng IgG4 (các vạch trắng, nhóm ngoài cùng bên trái), lượng không đổi của đối chứng IgG4 và mức chuẩn độ của MAB10 (các vạch xám đậm, nhóm thứ hai từ bên trái), lượng không đổi của pembrolizumab và mức chuẩn độ của đối chứng IgG4 (các vạch xám nhạt, nhóm thứ hai từ bên phải), hoặc lượng không đổi của pembrolizumab và mức chuẩn độ của MAB10 (các vạch đen, nhóm tay phải).

Các Hình 14A-14C là dãy nối tiếp gồm các biểu đồ thể hiện tác dụng của việc điều trị MAB10 + pembrolizumab đối với các tế bào từ ba đối tượng cho khác nhau. Các tế bào được kích thích bằng 0,1µg/ml của sản phẩm phân giải CMV và được điều trị bằng 20µg/ml của MAB10 hoặc 20µg/ml của kháng thể IgG4 đối chứng và mức chuẩn độ của pembrolizumab, sau đó, mức sản xuất TNF được đo. Hình 14A thể hiện các kết quả của thử nghiệm có sử dụng các tế bào từ Đối tượng cho 1; Hình 14B thể hiện các kết quả của thử nghiệm có sử dụng các tế bào từ Đối tượng cho 2; Hình 14C thể hiện các kết quả của thử nghiệm có sử dụng các tế bào từ Đối tượng cho 3. Chỉ một mình việc bổ sung MAB10 (các vạch đen) hoặc ở dạng kết hợp với các mức nồng độ tăng dần của pembrolizumab đem lại mức sản xuất TNF lớn hơn so với nhóm kháng thể + pembrolizumab đối chứng (các

vạch trắng). Ngoài ra, MAB10 (các vạch đen) ở dạng kết hợp với pembrolizumab cũng đã đem lại mức hoạt hóa tăng so với chỉ một mình MAB10. Các khác biệt thống kê được tính toán giữa chỉ một mình nhóm MAB10 và nhóm MAB10+pembro bằng cách sử dụng phép phân tích kiểm nghiệm T của Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ thuộc lĩnh vực kỹ thuật này, các ký hiệu và hệ thuật ngữ khoa học khác được sử dụng trong bản mô tả này được dự định là có các nghĩa thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Trong một số trường hợp, các thuật ngữ có các nghĩa được hiểu một cách thông thường được định nghĩa trong bản mô tả này vì sự rõ ràng và/hoặc vì sự tham chiếu dễ dàng, và không nhất thiết phải hiểu việc lấy các định nghĩa như vậy vào trong bản mô tả này là để thể hiện sự khác biệt với những gì thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật và quy trình được mô tả hoặc được viện dẫn trong bản mô tả này nhìn chung được hiểu rõ và được sử dụng một cách thông thường bằng cách sử dụng các phương pháp luận thông thường bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, các phương pháp luận về tạo dòng vô tính phân tử được sử dụng rộng rãi được mô tả trong tài liệu: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Khi thích hợp, các quy trình liên quan đến việc sử dụng các kit và chất phản ứng có bán trên thị trường nhìn chung được thực hiện theo các điều kiện và quy trình được xác định bởi nhà sản xuất trừ khi được nêu khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hình thức số ít "một" bao gồm các dạng đề cập số nhiều trừ khi ngữ cảnh thể hiện khác một cách rõ ràng. Các thuật ngữ "bao gồm", "như" và các thuật ngữ tương tự được dự định để chuyển tải sự bao gồm mà không chỉ giới hạn, trừ khi được thể hiện khác một cách cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bao gồm" cụ thể là cũng bao gồm các phương án "gồm" và "về cơ bản gồm" các phần tử được liệt kê, trừ khi được thể hiện khác một cách cụ thể. Ví dụ, ABP đa đặc hiệu "bao gồm song thể" bao gồm ABP đa đặc hiệu "gồm song thể" và ABP đa đặc hiệu "về cơ bản gồm song thể".

Thuật ngữ "khoảng chừng" thể hiện và bao quát một trị số được thể hiện và một

khoảng trên và dưới trị số đó. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ "khoảng chừng" thể hiện trị số được chỉ định ± 10%, ± 5%, hoặc ± 1%. Theo các phương án nhất định, trường hợp có thể áp dụng được, thuật ngữ "khoảng chừng" thể hiện (các) trị số được chỉ định ± một độ lệch chuẩn của (các) trị số đó.

Các thuật ngữ "TIGIT", "protein TIGIT" và "kháng nguyên TIGIT" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này để chỉ TIGIT của người, hoặc các biến thể bất kỳ (ví dụ, các biến thể tách ghép vùng nội và các biến thể alen), các dạng đồng đẳng, và các chất đồng đẳng loài của TIGIT của người mà được biểu hiện một cách tự nhiên bởi các tế bào, hoặc được biểu hiện bởi các tế bào được chuyển nhiễm bằng gen *tigit*. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là protein TIGIT được biểu hiện một cách tự nhiên bởi động vật linh trưởng (ví dụ, khỉ hoặc con người), động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột cống), chó, lạc đà, mèo, bò, dê, ngựa, hoặc cừu. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT là TIGIT của người (hTIGIT; SEQ ID NO:1). Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho rằng các vị trí 1-21 có SEQ ID NO:1 mã hóa peptit tín hiệu; các vị trí 22-141 có SEQ ID NO:1 mã hóa miền ngoại bào của protein TIGIT trưởng thành; các vị trí 142-162 có SEQ ID NO:1 mã hóa miền xuyên màng; và các vị trí 163-244 có SEQ ID NO:1 mã hóa miền bào chất. Xem tài liệu: UniProt KB - Q495A1 (TIGIT_HUMAN), tại www.uniprot.org/uniprot/Q495A1, được truy cập ngày 28 tháng 9 năm 2015. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là TIGIT của khỉ đuôi dài (cTIGIT; SEQ ID NO:2). Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là TIGIT của chuột (mTIGIT) có trình tự được đề xuất trong SEQ ID NO:3. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là TIGIT của chuột (mTIGIT) có trình tự được đề xuất trong SEQ ID NO:138. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nếu SEQ ID NO không được chỉ rõ, thì các thuật ngữ "mTIGIT", "TIGIT của chuột" và "TIGIT của chuột nhắt có nghĩa là SEQ ID NO: 3 và/hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là protein TIGIT chưa được chế biến hoặc có chiều dài đầy đủ. Theo một số khía cạnh, protein TIGIT này là protein TIGIT được chế biến hoặc được cắt cụt được tạo ra bằng quá trình cải biến sau dịch mã. TIGIT còn được gọi bằng một loạt từ đồng nghĩa, bao gồm cả WUCAM, VSIG9, và Vstm3.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch" được dùng để chỉ nhóm gồm các protein có liên quan về mặt cấu trúc nhìn chung bao gồm hai cặp của các chuỗi polypeptit: một cặp của chuỗi nhẹ (L) và một cặp của chuỗi nặng (H). Trong "globulin miễn dịch nguyên vẹn," tất cả bốn chuỗi này được kết nối với nhau bằng các liên kết disulfua. Cấu trúc của các globulin

miễn dịch đã được xác định đặc tính rõ. Ví dụ, xem tài liệu: Paul, *Fundamental Immunology* 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Nói một cách vắn gọn, mỗi chuỗi nặng thường bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng hằng định của chuỗi nặng (C_H). Vùng hằng định của chuỗi nặng thường bao gồm ba miền, được viết tắt là C_{H1}, C_{H2}, và C_{H3}. Mỗi chuỗi nhẹ thường bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L) và vùng hằng định của chuỗi nhẹ. Vùng hằng định của chuỗi nhẹ thường bao gồm một miền, được viết tắt là C_L.

Thuật ngữ "protein liên kết kháng nguyên" (ABP) được dùng để chỉ protein bao gồm một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên hoặc epitop. Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết kháng nguyên hoặc epitop với tính đặc hiệu và ái lực tương tự với tính đặc hiệu và ái lực của các kháng thể có trong tự nhiên. Theo một số phương án, ABP bao gồm kháng thể. Theo một số phương án, ABP gồm kháng thể. Theo một số phương án, ABP về cơ bản gồm kháng thể. Theo một số phương án, ABP này bao gồm một khung đỡ thay thế khác. Theo một số phương án, ABP gồm khung đỡ thay thế khác. Theo một số phương án, ABP về cơ bản gồm khung đỡ thay thế khác. Theo một số phương án, ABP này bao gồm một đoạn kháng thể. Theo một số phương án, ABP gồm đoạn kháng thể. Theo một số phương án, ABP về cơ bản gồm đoạn kháng thể. "ABP TIGIT" "ABP kháng TIGIT" hoặc "ABP đặc hiệu với TIGIT" là ABP, như được đề xuất trong bản mô tả này, chất này liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên TIGIT. Theo một số phương án, ABP liên kết miền ngoại bào của TIGIT. Theo các phương án nhất định, ABP TIGIT được đề xuất trong bản mô tả này liên kết vào epitop của TIGIT mà được bảo toàn giữa hoặc trong số các protein TIGIT từ các loài khác nhau.

Thuật ngữ "kháng thể" được sử dụng trong bản mô tả này theo nghĩa rộng nhất của nó và bao gồm các loại phân tử globulin miễn dịch nhất định bao gồm một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên hoặc epitop. Cụ thể là kháng thể bao gồm các kháng thể nguyên vẹn (ví dụ, các globulin miễn dịch nguyên vẹn), các đoạn kháng thể, và các kháng thể đa đặc hiệu. Kháng thể là một loại của ABP.

Thuật ngữ "khung đỡ thay thế khác" được dùng để chỉ phân tử mà trong đó một hoặc nhiều vùng có thể được đa dạng hóa để tạo ra một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên hoặc epitop. Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên liên kết kháng nguyên hoặc epitop với tính đặc hiệu và ái lực tương

tự với tính đặc hiệu và ái lực của kháng thể. Các khung đỡ thay thế khác làm ví dụ bao gồm những loại được tạo ra từ fibronectin (ví dụ, Adnectin™), bánh kẹp β (ví dụ, iMab), lipocalin (ví dụ, Anticalin®), EETI-II/AGRP, BPTI/LACI-D1/ITI-D2 (ví dụ, các miền Kunitz), aptamer peptit thioredoxin, protein A (ví dụ, Affibody®), các đơn vị lặp lại ankyrin (ví dụ, DARPin), gamma-B-crystallin/ubiquitin (ví dụ, Affilin), $CTLD_3$ (ví dụ, Tetranectin), Fynomer, và (cấu kiện LDLR-A) (ví dụ, Avimer). Thông tin thêm về các khung đỡ thay thế khác được đề xuất trong tài liệu: Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304; và Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Khung đỡ thay thế khác là một loại của ABP.

Thuật ngữ "miền liên kết kháng nguyên" có nghĩa là phần của ABP mà có khả năng liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên hoặc epitop. Một ví dụ về miền liên kết kháng nguyên là miền liên kết kháng nguyên được tạo thành bởi dime V_H -V_L của kháng thể. Một ví dụ khác về miền liên kết kháng nguyên là miền liên kết kháng nguyên được tạo thành bởi quá trình đa dạng hóa các vòng nhất định từ miền fibronectin loại III thứ mười của Adnectin.

Các thuật ngữ "kháng thể có chiều dài đầy đủ", "kháng thể nguyên vẹn" và "kháng thể nguyên" được sử dụng trong bản mô tả này thay thế cho nhau để chỉ kháng thể có cấu trúc về cơ bản tương tự với cấu trúc kháng thể có trong tự nhiên và có các chuỗi nặng mà bao gồm vùng Fc. Ví dụ, khi được sử dụng để chỉ phân tử IgG, "kháng thể có chiều dài đầy đủ" là kháng thể mà bao gồm hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ.

Thuật ngữ "vùng Fc" có nghĩa là vùng đầu tận cùng C của chuỗi nặng globulin miễn dịch mà, trong các kháng thể có trong tự nhiên, tương tác với các thụ thể Fc và các protein nhất định của hệ thống bổ thể. Các cấu trúc của các vùng Fc của các globulin miễn dịch khác nhau, và các vị trí glycosyl hóa được chứa trong đó, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem tài liệu: Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Vùng Fc có thể là vùng Fc có trong tự nhiên, hoặc vùng Fc được cải biến như được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc nơi khác trong phần bộc lộ này.

Các vùng V_H và V_L có thể được chia nhỏ thêm thành các vùng có độ siêu biến ("các vùng siêu biến (HVR);" còn được gọi là "vùng quyết định tính bổ trợ" (CDR)) xen lẫn với các vùng mà được bảo toàn hơn. Các vùng được bảo toàn hơn được gọi là các vùng khung (FR). Mỗi V_H và V_L nhìn chung bao gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp theo trật tự sau

đây (từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C): FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. Các CDR liên quan đến khả năng liên kết kháng nguyên, và ảnh hưởng đến tính đặc hiệu kháng nguyên và ái lực liên kết của kháng thể. Xem tài liệu: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Chuỗi nhẹ từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được gán cho một trong hai loại, được gọi là kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự của miền hằng định của nó.

Chuỗi nặng từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được gán cho một trong năm nhóm khác nhau (hoặc kiểu tương đương): IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM. Các nhóm này còn được ký hiệu lần lượt là α, δ, ε, γ, và μ. Các nhóm IgG và IgA được chia thêm thành các phân nhóm trên cơ sở các khác biệt về trình tự và chức năng. Con người biểu hiện các phân nhóm sau đây: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, và IgA2.

Các đường biên trình tự axit amin của CDR có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số bất kỳ trong số một số sơ đồ đánh số đã biết, bao gồm cả những loại được mô tả bằng tài liệu: Kabat et al., trên đây (sơ đồ đánh số "Kabat"); Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948 (sơ đồ đánh số "Chothia"); MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (sơ đồ đánh số "Contact"); Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77 (sơ đồ đánh số "IMGT"); và Honegge and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70 (sơ đồ đánh số "AHo"); mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Bảng 1 đem lại các vị trí của CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 như được nhận diện bằng các sơ đồ Chothia và Kabat. Đối với CDR-H1, cách đánh số gốc được đề xuất bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số Kabat và sơ đồ đánh số Chothia.

Các CDR có thể được gán, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm đánh số kháng thể, như Abnum, sẵn có tại www.bioinf.org.uk/abs/abnum/, và được mô tả trong tài liệu: Abhinandan and Martin, *Immunology*, 2008, 45:3832-3839, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Bảng 1. Các gốc trong các CDR theo sơ đồ đánh số Kabat và sơ đồ đánh số Chothia.

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97

H1 (Cách đánh số Kabat)	H31-H35B	H26-H32 hoặc H34*
H1 (Cách đánh số Chothia)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

* Đầu tận cùng C của CDR-H1, khi được đánh số bằng cách sử dụng quy ước đánh số Kabat, thay đổi giữa H32 và H34, tùy thuộc vào chiều dài của CDR.

"Sơ đồ đánh số Châu Âu" nhìn chung được sử dụng khi đề cập đến gốc trong vùng hằng định của chuỗi nặng của kháng thể (ví dụ, như được ghi nhận trong tài liệu: Kabat et al., trên đây). Trừ khi có quy định khác, sơ đồ đánh số Châu Âu được sử dụng để chỉ các gốc trong vùng hằng định của chuỗi nặng của kháng thể được mô tả trong bản mô tả này.

"Đoạn kháng thể" bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn, như vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn. Các đoạn kháng thể bao gồm, ví dụ, đoạn Fv, đoạn Fab, đoạn $F(ab')_2$, đoạn Fab', đoạn scFv (sFv), và đoạn scFv-Fc.

Các đoạn "Fv" bao gồm dime được liên kết không cộng hóa trị của một miền biến đổi của chuỗi nặng và một miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Các đoạn "Fab" bao gồm, ngoài miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ ra, miền hằng định của chuỗi nhẹ và miền hằng định thứ nhất (C_{H1}) của chuỗi nặng. Các đoạn Fab có thể được tạo ra, ví dụ, bằng các phương pháp tái tổ hợp hoặc bằng quá trình phân giải bằng papain một kháng thể có chiều dài đầy đủ.

Các đoạn "$F(ab')_2$" chứa hai đoạn Fab' được nối liền, gần vùng bản lề, bằng các liên kết disulfua. Các đoạn $F(ab')_2$ có thể được tạo ra, ví dụ, bằng các phương pháp tái tổ hợp hoặc bằng quá trình phân giải pepsin kháng thể nguyên vẹn. Các đoạn F(ab') có thể được phân ly, ví dụ, bằng việc xử lý bằng ß-mercaptoetanol.

"Fv chuỗi đơn" hay "sFv" hay "scFv" bao gồm miền V_H và miền V_L trong một chuỗi polypeptit đơn lẻ. V_H và V_L nhìn chung được liên kết bằng gốc liên kết peptit. Xem tài liệu: Plückthun A. (1994). Có thể sử dụng gốc liên kết thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, gốc liên kết này là $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 127). Theo một số phương án, n = 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Xem: Antibodies from *Escherichia coli*. Trong tài liệu Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các đoạn "scFv-Fc" bao gồm scFv được gắn kết vào miền Fc. Ví dụ, miền Fc có thể được gắn kết vào đầu tận cùng C của scFv. Miền Fc có thể theo sau V_H hoặc V_L, tùy thuộc vào hướng của các miền biến đổi trong scFv (tức là, V_H -V_L hoặc V_L -V_H). Có thể sử dụng miền Fc thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số trường hợp, miền Fc bao gồm miền Fc IgG4.

Thuật ngữ "kháng thể miền đơn" được dùng để chỉ phân tử mà trong đó một miền biến đổi của kháng thể liên kết đặc hiệu vào kháng nguyên mà không có sự có mặt của miền biến đổi khác. Các kháng thể miền đơn, và đoạn của chúng, được mô tả trong tài liệu: Arabi Ghahroudi et al., *FEBS Letters*, 1998, 414:521-526 và Muyldermans et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 2001, 26:230-245, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các kháng thể miền đơn còn được gọi là các sdAb hoặc nano thể.

"ABP đa đặc hiệu" là ABP mà bao gồm hai hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên khác nhau hơn nữa mà xét chung thì liên kết đặc hiệu hai hoặc nhiều epitop khác nhau hơn nữa. Hai hoặc nhiều epitop khác nhau hơn nữa này có thể là epitop trên cùng một kháng nguyên (ví dụ, một phân tử TIGIT đơn lẻ được biểu hiện bởi tế bào) hoặc trên các kháng nguyên khác nhau (ví dụ, các phân tử TIGIT khác nhau được biểu hiện bởi cùng một tế bào, hoặc một phân tử TIGIT và phân tử không TIGIT). Theo một số khía cạnh, ABP đa đặc hiệu liên kết hai epitop khác nhau (tức là, "ABP song đặc hiệu"). Theo một số khía cạnh, ABP đa đặc hiệu liên kết ba epitop khác nhau (tức là, "ABP tam đặc hiệu"). Theo một số khía cạnh, ABP đa đặc hiệu liên kết bốn epitop khác nhau (tức là, "ABP tứ đặc hiệu"). Theo một số khía cạnh, ABP đa đặc hiệu liên kết năm epitop khác nhau (tức là, "ABP ngũ đặc hiệu"). Theo một số khía cạnh, ABP đa đặc hiệu liên kết 6, 7, 8, hoặc nhiều epitop khác nhau hơn nữa. Mỗi tính đặc hiệu liên kết có thể có mặt với hóa trị thích hợp bất kỳ. Các ví dụ về ABP đa đặc hiệu được đề xuất nơi khác trong phần bộc lộ này.

"ABP đơn đặc hiệu" là ABP mà bao gồm một hoặc nhiều vị trí liên kết mà liên kết đặc hiệu vào một epitop đơn lẻ. Một ví dụ về ABP đơn đặc hiệu là phân tử IgG có trong tự nhiên mà, trong khi có hóa trị hai (tức là, có hai miền liên kết kháng nguyên), nhận biết cùng một epitop ở mỗi miền trong số hai miền liên kết kháng nguyên. Tính đặc hiệu liên kết có thể có mặt với hóa trị thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" được dùng để chỉ kháng thể từ quần thể của các kháng thể về cơ bản thuần nhất. Quần thể của các kháng thể về cơ bản thuần nhất bao gồm

các kháng thể mà về cơ bản tương tự và liên kết cùng (các) epitop, ngoại trừ các biến thể mà bình thường có thể phát sinh trong suốt quá trình sản xuất kháng thể đơn dòng. Các biến thể như vậy nhìn chung có mặt chỉ với lượng nhỏ. Kháng thể đơn dòng thường là thu được bằng một quy trình mà bao gồm việc chọn lựa một kháng thể đơn lẻ từ nhiều kháng thể. Ví dụ, quy trình chọn lựa có thể là quá trình chọn lựa một dòng vô tính độc nhất từ nhiều dòng vô tính, như lượng gộp của các dòng vô tính tế bào lai, các dòng vô tính thể thực khuẩn, các dòng vô tính nấm men, các dòng vô tính vi khuẩn, hoặc các dòng vô tính ADN tái tổ hợp khác. Kháng thể được chọn lựa có thể được thay đổi thêm, ví dụ, để cải thiện ái lực đối với đích ("làm trưởng thành ái lực"), để nhân tính hóa kháng thể, để cải thiện mức sản xuất của nó trong môi trường nuôi cấy tế bào, và/hoặc để làm giảm tính sinh miễn dịch của nó ở đối tượng.

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

Các dạng "được nhân tính hóa" của các kháng thể không phải của người là các kháng thể thể khảm mà chứa trình tự tối thiểu được tạo ra từ kháng thể không phải của người. Kháng thể được nhân tính hóa nhìn chung là kháng thể của người (kháng thể đối tượng tiếp nhận) mà trong đó các gốc từ một hoặc nhiều CDR được thay thế bằng các gốc từ một hoặc nhiều CDR của kháng thể không phải của người (kháng thể đối tượng cho). Kháng thể đối tượng cho có thể là kháng thể không phải của người thích hợp bất kỳ, như kháng thể của chuột nhắt, chuột cống, thỏ, gà, hoặc động vật linh trưởng không phải người có tính đặc hiệu, ái lực, hoặc tác dụng sinh học mong muốn. Trong một số trường hợp, các gốc vùng khung được chọn lựa của kháng thể đối tượng tiếp nhận được thay thế bằng các gốc vùng khung tương ứng từ kháng thể đối tượng cho. Các kháng thể được nhân tính hóa cũng có thể bao gồm các gốc mà không được tìm thấy ở kháng thể đối tượng tiếp nhận hoặc kháng thể đối tượng cho. Có thể tạo ra các dạng cải biến như vậy để tinh luyện thêm chức năng kháng thể. Để biết thêm chi tiết, xem tài liệu: Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522-525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323-329; và Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

"Kháng thể của người" là kháng thể mà sở hữu trình tự axit amin tương ứng với trình tự axit amin của kháng thể được tạo ra bởi người hoặc tế bào của người, hoặc được

tạo ra từ nguồn không phải của người mà sử dụng kho kháng thể của người hoặc các trình tự mã hóa kháng thể của người (ví dụ, thu được từ các nguồn của người hoặc được thiết kế *hoàn toàn mới*). Các kháng thể của người loại trừ cụ thể là các kháng thể được nhân tính hóa.

"ABP được phân lập" hoặc "axit nucleic được phân lập" là ABP hoặc axit nucleic mà đã được tách và/hoặc được thu hồi từ một hợp phần của môi trường tự nhiên của nó. Các hợp phần của môi trường tự nhiên có thể bao gồm các enzym, các hormon, và chất liệu có protein hoặc chất liệu không có protein khác. Theo một số phương án, ABP đã được phân lập được tinh chế đến mức độ đủ để thu được ít nhất 15 gốc của trình tự axit amin đầu tận cùng N hoặc trình tự axit amin bên trong, ví dụ, bằng việc sử dụng máy giải trình tự kiểu cốc quay. Theo một số phương án, ABP đã được phân lập được tinh chế đến độ thuần nhất bằng quá trình điện di gel (ví dụ, SDS-PAGE) trong điều kiện khử hoặc điều kiện không khử, với việc phát hiện bằng phẩm xanh lam Coomassie hoặc thuốc nhuộm bạc. Theo một số phương án, ABP được phân lập có thể bao gồm ABP *in situ* trong các tế bào tái tổ hợp, vì ít nhất một hợp phần của môi trường tự nhiên của ABP là không có mặt. Theo một số khía cạnh, ABP được phân lập hoặc axit nucleic được phân lập được điều chế bằng ít nhất một bước tinh chế. Theo một số phương án, ABP đã được phân lập hoặc axit nucleic đã được phân lập được tinh chế đến ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 99% theo trọng lượng. Theo một số phương án, ABP đã được phân lập hoặc axit nucleic đã được phân lập được tinh chế đến ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 99% theo thể tích. Theo một số phương án, ABP được phân lập hoặc axit nucleic được phân lập được đề xuất ở dạng dung dịch bao gồm ít nhất 85%, 90%, 95%, 98%, 99% đến 100% ABP hoặc axit nucleic theo trọng lượng. Theo một số phương án, ABP đã được phân lập hoặc axit nucleic được phân lập được đề xuất ở dạng dung dịch bao gồm ít nhất 85%, 90%, 95%, 98%, 99% đến 100% ABP hoặc axit nucleic theo thể tích.

"Ái lực" được dùng để chỉ độ mạnh của tổng số các tương tác không cộng hóa trị giữa một vị trí liên kết đơn lẻ của phân tử (ví dụ, ABP) và đối tác liên kết của nó (ví dụ, kháng nguyên hoặc epitop). Trừ khi được thể hiện khác, như được sử dụng trong bản mô tả này, "ái lực" được dùng để chỉ ái lực liên kết nội tại, ái lực này phản ánh sự tương tác 1:1 giữa các thành viên của cặp liên kết (ví dụ, ABP và kháng nguyên hoặc epitop). Ái lực của phân tử X đối với đối tác Y của nó có thể được thể hiện bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D). Các hợp phần động lực học mà góp phần vào hằng số cân bằng phân ly được mô

tả chi tiết hơn dưới đây. Ái lực có thể được đo bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cả những loại được mô tả trong bản mô tả này, như công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) (ví dụ, BIACORE®) hoặc phương pháp đo giao thoa lớp sinh học (ví dụ, FORTEBIO®).

Liên quan đến khả năng liên kết của ABP vào phân tử đích, các thuật ngữ "liên kết", "liên kết đặc hiệu", "liên kết đặc hiệu vào", "đặc hiệu đối với", "liên kết một cách chọn lọc", và "chọn lọc đối với" một kháng nguyên cụ thể (ví dụ, đích polypeptit) hoặc epitop trên một kháng nguyên cụ thể có nghĩa là khả năng liên kết mà khác ở mức có thể đo được so với sự tương tác không đặc hiệu hoặc sự tương tác không chọn lọc (ví dụ, với phân tử không phải đích). Có thể đo mức liên kết đặc hiệu, ví dụ, bằng cách đo khả năng liên kết vào phân tử đích và so sánh nó với khả năng liên kết vào phân tử không phải đích. Cũng có thể xác định khả năng liên kết đặc hiệu bằng sự cạnh tranh với phân tử đối chứng mà bắt chước epitop được nhận biết trên phân tử đích. Trong trường hợp đó, khả năng liên kết đặc hiệu được thể hiện nếu khả năng liên kết của ABP vào phân tử đích được ức chế theo kiểu có tính cạnh tranh bởi phân tử đối chứng. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 50% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 40% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 30% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 20% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 10% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 1% ái lực đối với TIGIT. Theo một số khía cạnh, ái lực của ABP TIGIT đối với phân tử không phải đích là nhỏ hơn khoảng chừng 0,1% ái lực đối với TIGIT.

Thuật ngữ "k_d" (sec^{-1}), như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hằng số tốc độ phân ly của sự tương tác ABP- kháng nguyên cụ thể. Trị số này còn được gọi là trị số k_{off}.

Thuật ngữ "k_a" ($M^{-1}\times sec^{-1}$), như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hằng số tốc độ kết hợp của sự tương tác ABP-kháng nguyên cụ thể. Trị số này còn được gọi là trị số k_{on}.

Thuật ngữ "K_D" (M), như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hằng

số cân bằng phân ly của sự tương tác ABP-kháng nguyên cụ thể. $K_D = k_d/k_a$. Theo một số phương án, ái lực của ABP được mô tả về phương diện K_D đối với sự tương tác giữa ABP như vậy và kháng nguyên của nó. Vì sự rõ ràng, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, một trị số K_D nhỏ hơn thể hiện sự tương tác ái lực cao hơn, trong khi một trị số K_D lớn hơn thể hiện sự tương tác ái lực thấp hơn.

Thuật ngữ "K_A" (M^{-1}), như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hằng số cân bằng kết hợp của sự tương tác ABP-kháng nguyên cụ thể. $K_A = k_a/k_d$.

ABP "được làm trưởng thành về ái lực" là ABP có một hoặc nhiều dạng thay đổi (ví dụ, ở một hoặc nhiều CDR hoặc FR) so với ABP mẹ (tức là, ABP mà ABP đã được thay đổi này được tạo ra hoặc được thiết kế từ đó) mà đem lại sự cải thiện về ái lực của ABP đối với kháng nguyên của nó, so với ABP mẹ mà không sở hữu (các) thay đổi này. Theo một số phương án, ABP được làm trưởng thành về ái lực có ái lực nanomol hoặc picomol đối với kháng nguyên đích. Có thể tạo ra các ABP được làm trưởng thành về ái lực bằng cách sử dụng một loạt phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, Marks et al. (*Bio/Technology*, 1992, 10:779-783, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn) mô tả quá trình làm trưởng thành ái lực bằng phương pháp xáo trộn miền V_H và V_L. Quá trình gây đột biến ngẫu nhiên của CDR và/hoặc các gốc khung được mô tả bởi, ví dụ, Barbas et al. (*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3809-3813); Schier et al., *gen,* 1995, 169:147-155; Yelton et al., *J. Immunol.*, 1995, 155:1994-2004; Jackson et al., *J. Immunol.*, 1995, 154:3310-33199; và Hawkins et al, *J. Mol. Biol.*, 1992, 226:889-896; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

"Thể tiếp hợp miễn dịch" là ABP được tiếp hợp vào một hoặc nhiều (các) phân tử khác nguồn gốc, như chất trị liệu hoặc chất chẩn đoán.

"Các chức năng tác động" được dùng để chỉ các hoạt tính sinh học do vùng Fc của kháng thể làm trung gian, các hoạt tính này có thể thay đổi tùy thuộc vào kiểu tương đương kháng thể. Các ví dụ về chức năng tác động kháng thể bao gồm khả năng liên kết C1q để hoạt hóa tính gây độc tế bào phụ thuộc vào bổ thể (CDC), khả năng liên kết thụ thể Fc để hoạt hóa tính gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể qua tế bào (ADCC), và quá trình thực bào phụ thuộc vào kháng thể qua tế bào (ADCP).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này trong ngữ cảnh về hai hoặc nhiều ABP hơn nữa, thuật ngữ "cạnh tranh với" hoặc "cạnh tranh chéo với" thể hiện rằng hai hoặc nhiều ABP hơn nữa này cạnh tranh để liên kết vào kháng nguyên (ví dụ, TIGIT). Trong một thử

nghiệm làm ví dụ, TIGIT được phủ trên bề mặt và được cho tiếp xúc với ABP TIGIT thứ nhất, sau đó ABP TIGIT thứ hai được bổ sung. Trong một thử nghiệm làm ví dụ khác, ABP TIGIT thứ nhất được phủ trên bề mặt và được cho tiếp xúc với TIGIT, và sau đó, ABP TIGIT thứ hai được bổ sung. Nếu sự có mặt của ABP TIGIT thứ nhất làm giảm khả năng liên kết của ABP TIGIT thứ hai, trong một trong hai thử nghiệm, thì các ABP này cạnh tranh với nhau. Thuật ngữ "cạnh tranh với" còn bao gồm các dạng kết hợp của các ABP trong đó một ABP làm giảm khả năng liên kết của ABP kia, nhưng trong đó không quan sát thấy hiện tượng cạnh tranh nào khi các ABP được bổ sung theo trật tự đảo ngược. Tuy nhiên, theo một số phương án, ABP thứ nhất và ABP thứ hai ức chế quá trình liên kết của nhau, bất kể trật tự mà trong đó chúng được bổ sung. Theo một số phương án, một ABP làm giảm khả năng liên kết của ABP kia vào kháng nguyên của nó bằng ít nhất 25%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, hoặc ít nhất 95%. Chuyên gia có trình độ trung bình có thể chọn lựa các mức nồng độ của các kháng thể được sử dụng trong thử nghiệm cạnh tranh dựa trên các ái lực của các ABP đối với TIGIT và hóa trị của các ABP. Các thử nghiệm được mô tả trong phần định nghĩa này là có tính minh họa, và chuyên gia có trình độ trung bình có thể sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để xác định xem liệu các kháng thể có cạnh tranh với nhau hay không. Các thử nghiệm thích hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Cox et al., "Immunoassay Methods," trong *Assay Guidance Manual [Internet]*, Được cập nhật ngày 24 tháng 12 năm 2014 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/; được truy cập ngày 29 tháng 9 năm 2015); Silman et al., *Cytometry*, 2001, 44:30-37; và Finco et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, 54:351-358; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "epitop" có nghĩa là phần của kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào ABP. Các epitop thường gồm các gốc axit amin có thể tiếp cận bề mặt được và/hoặc các chuỗi bên đường và có thể có các đặc điểm cấu trúc không gian ba chiều cụ thể, cũng như các đặc điểm điện tích cụ thể. Epitop theo hình thể và epitop không theo hình thể được phân biệt ở chỗ khả năng liên kết vào loại trước nhưng không phải loại sau có thể bị mất khi có mặt các dung môi làm biến tính. Epitop có thể bao gồm các gốc axit amin mà liên can trực tiếp đến khả năng liên kết, và các gốc axit amin khác, các gốc này không liên can trực tiếp đến khả năng liên kết. Epitop mà ABP liên kết vào đó có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết dùng cho việc xác định epitop như, ví dụ, thực hiện thử

nghiệm về khả năng liên kết ABP vào các biến thể TIGIT có các đột biến điểm khác nhau, hoặc vào các biến thể TIGIT thể khảm.

"Độ đồng nhất" tính theo phần trăm giữa trình tự polypeptit và trình tự tham chiếu, được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự polypeptit mà đồng nhất với các gốc axit amin trong trình tự tham chiếu, sau khi xếp thẳng hàng các trình tự này và đưa các khoảng trống vào, nếu cần thiết, để đạt được độ đồng nhất trình tự tính theo phần trăm tối đa. Có thể đạt được dạng xếp thẳng hàng vì các mục đích xác định độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo phần trăm theo các cách khác nhau mà thuộc phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm máy vi tính sẵn có cho công chúng như phần mềm BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW, CLUSTAL OMEGA, hoặc MUSCLE. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định các thông số thích hợp cho việc xếp thẳng hàng các trình tự, bao gồm cả các thuật toán bất kỳ cần thiết để đạt được dạng xếp thẳng hàng tối đa trên khắp chiều dài đầy đủ của các trình tự đang được so sánh.

"Dạng thay thế có tính bảo toàn" hoặc "dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn", được dùng để chỉ dạng thay thế một axit amin bằng một axit amin tương tự về mặt hóa học hoặc về mặt chức năng. Các bảng về dạng thay thế có tính bảo toàn đưa ra các axit amin tương tự là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Lấy ví dụ, các nhóm gồm các axit amin được đưa ra trong các Bảng 2-4, theo một số phương án, được xem là các dạng thay thế có tính bảo toàn đối với nhau.

Bảng 2. Các nhóm được chọn lựa của các axit amin mà được xem là các dạng thay thế có tính bảo toàn đối với nhau, theo các phương án nhất định.

Các gốc có tính axit	D và E
Các gốc có tính bazơ	K, R, và H
Các gốc ưa nước Không mang điện tích	S, T, N, và Q
Các gốc béo không mang điện tích	G, A, V, L, và I
Các gốc không mang điện tích không phân cực	C, M, và P
Các gốc thơm	F, Y, và W

Bảng 3. Các nhóm được chọn lựa phụ thêm của các axit amin mà được xem là các dạng thay thế có tính bảo toàn đối với nhau, theo các phương án nhất định.

Nhóm 1	A, S, và T

Nhóm 2	D và E
Nhóm 3	N và Q
Nhóm 4	R và K
Nhóm 5	I, L, và M
Nhóm 6	F, Y, và W

Bảng 4. Các nhóm được chọn lựa khác nữa của các axit amin mà được xem là các dạng thay thế có tính bảo toàn đối với nhau, theo các phương án nhất định.

Nhóm A	A và G
Nhóm B	D và E
Nhóm C	N và Q
Nhóm D	R, K, và H
Nhóm E	I, L, M, V
Nhóm F	F, Y, và W
Nhóm G	S và T
Nhóm H	C và M

Có thể tìm thấy các dạng thay thế có tính bảo toàn phụ thêm, ví dụ, trong tài liệu: Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. ABP được tạo ra bằng cách tạo ra một hoặc nhiều dạng thay thế có tính bảo toàn của các gốc axit amin trong ABP mẹ được gọi là "biến thể được cải biến theo kiểu có tính bảo toàn".

Thuật ngữ "axit amin" được dùng để chỉ hai mươi axit amin có trong tự nhiên thông thường. Các axit amin có trong tự nhiên bao gồm alanin (Ala; A), arginin (Arg; R), asparagin (Asn; N), axit aspartic (Asp; D), xystein (Cys; C); axit glutamic (Glu; E), glutamin (Gln; Q), Glyxin (Gly; G); histidin (His; H), isoleuxin (Ile; I), leuxin (Leu; L), lysin (Lys; K), metionin (Met; M), phenylalanin (Phe; F), prolin (Pro; P), serin (Ser; S), threonin (Thr; T), tryptophan (Trp; W), tyrosin (Tyr; Y), và valin (Val; V).

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

chúng được liên kết theo kiểu có tính hoạt động vào đó. Các vật truyền như vậy trong bản mô tả này được gọi là "các vật truyền biểu hiện".

Các thuật ngữ "tế bào chủ", "dòng tế bào chủ" và "môi trường nuôi cấy tế bào chủ" được sử dụng thay thế cho nhau và được dùng để chỉ các tế bào mà axit nucleic ngoại sinh đã được đưa vào đó, và thế hệ con của các tế bào như vậy. Các tế bào chủ bao gồm "các thể biến nạp" (hoặc "các tế bào được biến nạp") và "thể chuyển nhiễm" (hoặc "các tế bào được chuyển nhiễm"), mà mỗi loại này bao gồm tế bào được biến nạp hoặc tế bào được chuyển nhiễm sơ cấp và thế hệ con được tạo ra từ đó. Thế hệ con như vậy có thể không đồng nhất hoàn toàn về hàm lượng axit nucleic với tế bào mẹ, và có thể chứa các đột biến.

Thuật ngữ "quá trình điều trị" (và các dạng thay đổi của nó như "điều trị" hoặc "việc điều trị") được dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng nhằm cố gắng thay đổi tiến trình tự nhiên của bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần đến phương pháp này. Có thể thực hiện việc điều trị cả cho sự phòng bệnh và trong suốt tiến trình của bệnh học lâm sàng. Các tác dụng thích hợp của việc điều trị bao gồm phòng ngừa sự xảy ra hoặc sự tái phát của bệnh, sự giảm bớt của các triệu chứng, sự giảm nhẹ của các hậu quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp bất kỳ của bệnh, phòng ngừa hiện tượng di căn, làm giảm tốc độ tiến triển của bệnh, làm thuyên giảm hoặc làm dịu tình trạng bệnh, và sự thuyên giảm hoặc sự tiên lượng được cải thiện.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu về mặt trị liệu" hoặc "lượng hữu hiệu" được dùng để chỉ lượng của ABP hoặc dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này mà, khi cho đối tượng dùng, là hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" có nghĩa là đối tượng động vật có vú. Các đối tượng làm ví dụ bao gồm con người, khỉ, chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, bò, ngựa, lạc đà, dê, thỏ, và cừu. Theo các phương án nhất định, đối tượng này là con người. Theo một số phương án, đối tượng này có bệnh hoặc tình trạng mà có thể được điều trị bằng ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là tình trạng lây nhiễm virut.

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

Thuật ngữ "chất gây độc tế bào", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ một chất mà ức chế hoặc phòng ngừa chức năng tế bào và/hoặc gây ra sự phá hủy hoặc sự chết tế bào.

"Chất hóa trị liệu" được dùng để chỉ hợp chất hóa học hữu ích trong việc điều trị ung thư. Các chất hóa trị liệu bao gồm "các chất kháng hormon" hoặc "chất trị liệu nội tiết" mà hoạt động để điều hòa, làm giảm, phong bế, hoặc ức chế các tác dụng của các hormon mà có thể thúc đẩy sự tăng trưởng của ung thư.

Thuật ngữ "chất kìm tế bào" được dùng để chỉ hợp chất hoặc chế phẩm mà kìm hãm sự tăng trưởng của tế bào *in vitro* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, chất kìm tế bào là một chất mà làm giảm tỷ lệ phần trăm của các tế bào ở pha S. Theo một số phương án, chất kìm tế bào làm giảm tỷ lệ phần trăm của các tế bào ở pha S bằng ít nhất khoảng chừng 20%, ít nhất khoảng chừng 40%, ít nhất khoảng chừng 60%, hoặc ít nhất khoảng chừng 80%.

Thuật ngữ "khối u" được dùng để chỉ tất cả sự tăng trưởng tế bào tân sinh và sự tăng sinh, dù là ác tính hay lành tính, và tất cả các mô và tế bào tiền ung thư và ung thư. Các thuật ngữ "bệnh ung thư", "có bệnh ung thư", "rối loạn tăng sinh tế bào", "rối loạn tăng sinh" và "khối u" thì không có tính loại trừ lẫn nhau như được viện dẫn trong bản mô tả này. Các thuật ngữ "rối loạn tăng sinh tế bào" và "rối loạn tăng sinh" được dùng để chỉ các rối loạn mà gắn liền với một số mức độ tăng sinh tế bào bất thường. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư. Theo một số khía cạnh, khối u này là khối u rắn. Theo một số khía cạnh, khối u này là dạng ác tính huyết học.

Thuật ngữ "dược phẩm" được dùng để chỉ chế phẩm mà ở dạng để cho phép hoạt tính sinh học của thành phần có hoạt tính được chứa trong đó trở nên hữu hiệu trong việc điều trị đối tượng, và chế phẩm này không chứa các hợp phần phụ thêm mà độc hại đến mức không thể chấp nhận được đối với đối tượng này theo lượng được cung cấp trong dược phẩm.

Các thuật ngữ "điều biến" và "quá trình điều biến" được dùng để chỉ việc làm giảm hoặc ức chế hoặc, theo cách khác, hoạt hóa hoặc làm tăng, biến số được liệt kê.

Các thuật ngữ "làm tăng" và "hoạt hóa" được dùng để chỉ mức tăng là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 2-lần, 3-lần, 4-lần, 5-lần, 10-lần, 20-lần, 50-lần, 100-lần, hoặc lớn hơn về biến số được liệt kê.

Các thuật ngữ "làm giảm" và "ức chế" được dùng để chỉ mức giảm là 10%, 20%,

30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 2-lần, 3-lần, 4-lần, 5-lần, 10-lần, 20-lần, 50-lần, 100-lần, hoặc lớn hơn về biến số được liệt kê.

Thuật ngữ "làm chủ vận cho" được dùng để chỉ sự hoạt hóa quá trình truyền tín hiệu thụ thể để kích thích đáp ứng sinh học gắn liền với sự hoạt hóa của thụ thể. "Chất chủ vận" là thực thể mà liên kết vào và làm chủ vận cho thụ thể.

Thuật ngữ "đối kháng" được dùng để chỉ sự ức chế quá trình truyền tín hiệu thụ thể để ức chế đáp ứng sinh học gắn liền với sự hoạt hóa của thụ thể. "Chất đối kháng" là thực thể mà liên kết vào và đối kháng thụ thể.

Thuật ngữ "tế bào T tác động" bao gồm các tế bào trợ giúp T (tức là, CD4+) và các tế bào T gây độc tế bào (tức là, CD8+). Các tế bào T tác động CD4+ góp phần vào sự phát triển của một vài quy trình miễn dịch học, bao gồm cả quá trình làm trưởng thành các tế bào B thành các tương bào và các tế bào B nhớ, và quá trình hoạt hóa các tế bào T gây độc tế bào và các đại thực bào. Các tế bào T tác động CD8+ phá hủy các tế bào bị nhiễm virut và các tế bào khối u. Xem tài liệu: Seder and Ahmed, *Nature Immunol.*, 2003, 4:835-842, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn, để biết thông tin thêm về các tế bào T tác động.

Thuật ngữ "tế bào T có tính điều hòa" bao gồm các tế bào mà điều hòa quá trình dung nạp miễn dịch, ví dụ, bằng cách ức chế các tế bào T tác động. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa có kiểu hình CD4+CD25+Foxp3+. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa có kiểu hình CD8+CD25+. Xem tài liệu: Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn, để biết thông tin thêm về các tế bào T có tính điều hòa biểu hiện TIGIT.

Thuật ngữ "tế bào dạng tua" được dùng để chỉ tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp có khả năng hoạt hóa tế bào T nguyên sơ và kích thích quá trình tăng trưởng và biệt hóa của tế bào B.

Các protein liên kết kháng nguyên TIGIT

Khả năng liên kết TIGIT và các tế bào đích

Được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP mà liên kết đặc hiệu vào TIGIT. Theo một số khía cạnh, TIGIT là hTIGIT (SEQ ID NO:1). Theo một số khía cạnh, TIGIT là cTIGIT (SEQ ID NO:2). Theo một số khía cạnh, TIGIT là mTIGIT có trình tự được đề xuất trong SEQ ID NO:3. Theo một số khía cạnh, TIGIT là mTIGIT có trình tự được đề xuất trong SEQ ID NO:138.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1), cTIGIT (SEQ ID NO:2), và mTIGIT có SEQ ID NO:3. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1), cTIGIT (SEQ ID NO:2), và mTIGIT có SEQ ID NO:138. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1), và cTIGIT (SEQ ID NO:2). Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1). Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này không liên kết mTIGIT có SEQ ID NO:3. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này không liên kết mTIGIT có SEQ ID NO:138.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào miền ngoại bào của TIGIT.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này là đoạn kháng thể. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này là khung đỡ thay thế khác.

TIGIT có thể được biểu hiện trên bề mặt của tế bào đích thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, tế bào đích này là tế bào T. Theo một số phương án, tế bào đích này là tế bào T tác động. Theo một số phương án, tế bào đích này là tế bào T có tính điều hòa. Theo một số phương án, tế bào đích này là tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK). Theo một số phương án, tế bào đích này là tế bào tiêu diệt tự nhiên T (NKT).

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm phân tử globulin miễn dịch. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm phân tử globulin miễn dịch. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm phân tử globulin miễn dịch. Theo một số khía cạnh, phân tử globulin miễn dịch bao gồm kháng thể. Theo một số khía cạnh, phân tử globulin miễn dịch gồm kháng thể. Theo một số khía cạnh, phân tử globulin miễn dịch về cơ bản gồm kháng thể.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ. Theo một số khía cạnh, chuỗi nhẹ này là chuỗi nhẹ kappa. Theo một số khía cạnh, chuỗi nhẹ này là chuỗi nhẹ lambda.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ kappa bao gồm SEQ ID NO: 126.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgA. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgD. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgE. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgG. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgM. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgG1. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgG2. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgG3. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgG4. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgA1. Theo một số khía cạnh, chuỗi nặng này là IgA2.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng IgG4 bao gồm trình tự được chọn lựa từ SEQ ID NO:55 và SEQ ID NO:56. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng IgG1 bao gồm trình tự được chọn lựa từ SEQ ID NO:57 và SEQ ID NO: 125.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm đoạn kháng thể. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm đoạn kháng thể. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm đoạn kháng thể. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn Fv. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn Fab. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn $F(ab')_2$. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn Fab'. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn scFv (sFv). Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn scFv-Fc. Theo một số khía cạnh, đoạn kháng thể là đoạn của kháng thể miền đơn.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này được tạo ra từ kháng thể có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là không được tạo ra từ kháng thể có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các đoạn kháng thể.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất liên kết đặc hiệu hTIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu cTIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu mTIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu hTIGIT và cTIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu hTIGIT và mTIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu cTIGIT và mTIGIT.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu hTIGIT, cTIGIT và mTIGIT.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với hTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả hTIGIT và cTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả hTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả cTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được tạo ra từ kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ

lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với tất cả ba kháng thể trong số hTIGIT, cTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của kháng thể như vậy.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại khả năng đối kháng TIGIT, như được đo bằng một hoặc nhiều thử nghiệm hoặc các tác dụng sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại khả năng phòng ngừa TIGIT khỏi tương tác với một hoặc nhiều phối tử trong số các phối tử của nó, như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK). Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn. Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết TIGIT của chuột (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của đoạn kháng thể đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT.

Theo một số phương án, đoạn của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết cùng một epitop của TIGIT với kháng thể như vậy.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này là các kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này là các kháng thể đa dòng.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm kháng thể thể khảm. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm kháng thể thể khảm. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm kháng thể thể khảm. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm kháng thể được nhân tính hóa. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm kháng thể được nhân tính hóa. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm kháng thể được nhân tính hóa. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm kháng thể của người. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm kháng thể của người. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm kháng thể của người.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được làm trưởng thành về ái lực. Theo một số khía cạnh, các ABP được làm trưởng thành về ái lực là các ABP được làm trưởng thành về ái lực được tạo ra từ ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm khung đỡ thay thế khác. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này gồm khung đỡ thay thế khác. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này về cơ bản gồm khung đỡ thay thế khác. Có thể sử dụng khung đỡ thay thế khác thích hợp bất kỳ. Theo một số khía cạnh, khung đỡ thay thế khác được chọn lựa từ Adnectin™, iMab, Anticalin®, EETI-II/AGRP, miền Kunitz, aptamer peptit thioredoxin, Affibody®, DARPin, Affilin, Tetranectin, Fynomer, và Avimer.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết TIGIT vào một hoặc nhiều phối tử của TIGIT. Theo một số khía cạnh, phối tử của TIGIT được chọn lựa từ một hoặc nhiều chất trong số thụ thể virut bệnh bại liệt (PVR; CD155) và nectin-2 (CD112, PVRL2). Theo một số khía cạnh, ABP ức chế quá trình liên kết TIGIT vào một hoặc nhiều phối tử của TIGIT bằng ít nhất khoảng chừng 50%. Theo một số khía cạnh, ABP ức chế quá trình liên kết TIGIT vào một hoặc nhiều phối tử của TIGIT bằng ít nhất khoảng chừng 75%. Theo một số khía cạnh, ABP ức chế quá trình liên

kết TIGIT vào một hoặc nhiều phối tử của TIGIT bằng ít nhất khoảng chừng 90%. Theo một số khía cạnh, ABP ức chế quá trình liên kết TIGIT vào một hoặc nhiều phối tử của TIGIT bằng ít nhất khoảng chừng 95%.

Theo một số phương án, ABP theo sáng chế là ABP mà cạnh tranh với ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, ABP mà cạnh tranh với ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này liên kết cùng một epitop với ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này không liên kết PVRL4.

Đã biết được rằng khi kháng thể được biểu hiện trong các tế bào, thì kháng thể này được cải biến sau khi dịch mã. Các ví dụ về quá trình cải biến sau dịch mã bao gồm sự phân cắt lysin ở đầu tận cùng C của chuỗi nặng bằng carboxypeptidaza; sự cải biến glutamin hoặc axit glutamic ở đầu tận cùng N của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thành axit pyroglutamic bằng quá trình pyroglutamat hóa; quá trình glycosyl hóa; quá trình oxy hóa; quá trình khử amit; và quá trình glycat hóa, và đã biết được rằng các quá trình cải biến sau dịch mã như vậy xảy ra trong các kháng thể khác nhau (xem tài liệu: Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Theo một số phương án, ABP theo sáng chế là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó mà đã trải qua quá trình cải biến sau dịch mã. Các ví dụ về kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó mà đã trải qua quá trình cải biến sau dịch mã bao gồm kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của nó mà đã trải qua quá trình pyroglutamat hóa ở đầu tận cùng N của vùng biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc quá trình xóa bỏ lysin ở đầu tận cùng C của chuỗi nặng. Đã biết được trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng quá trình cải biến sau dịch mã do quá trình pyroglutamat hóa ở đầu tận cùng N và quá trình xóa bỏ lysin ở đầu tận cùng C như vậy không có ảnh hưởng bất kỳ đối với hoạt tính của kháng thể hoặc đoạn của nó (Analytical Biochemistry, 2006, Vol. 348, p. 24-39, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Các trình tự của các protein liên kết kháng nguyên TIGIT

Miền V_H

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:4. Theo một số phương án, ABP

được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:5. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:6. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:7. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:8. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:9. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:10. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:11. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:12. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:13. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:14. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:15. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:16. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:17. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:18. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:20. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:21. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:22. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:23. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:24.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% với trình tự V_H có tính minh họa được đề xuất trong các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H được đề xuất trong các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả

này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Miền V_L

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% với trình tự V_L có tính minh họa được đề xuất trong các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_L được đề xuất trong các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Các dạng kết hợp V_H - V_L

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự

V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24 và trình tự V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:4 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:5 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:6 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:7 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:8 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:9 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:10 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:11 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:12 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:13 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:14 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:15 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:16 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:17 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:18 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:19 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:20 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:21 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:22 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao

gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:23 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:24 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:4 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:4 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:4 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:5 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:5 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:5 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:6 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:6 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:6 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:7 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:7 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:7 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:8 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:8 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:8 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:9 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:9 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình

tự V_H có SEQ ID NO:9 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:10 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:10 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:10 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:11 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:11 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:11 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:12 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:12 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:12 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:13 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:13 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:13 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:14 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:14 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:14 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:15 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:15 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:15 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự

V_H có SEQ ID NO:16 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:16 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:16 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:17 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:17 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:17 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:18 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:18 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:18 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:19 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:19 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:19 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:20 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:20 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:20 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:21 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:21 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:21 và trình tự V_L có SEQ ID NO:28.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:22 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:22 và trình tự V_L có

SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:22 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:23 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:23 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:23 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:24 và trình tự V_L có SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:24 và trình tự V_L có SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO:24 và trình tự V_L có SEQ ID NO:27.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% với trình tự V_H có tính minh họa được đề xuất trong các SEQ ID NO: 4-24, và trình tự V_L có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% với trình tự V_L có tính minh họa được đề xuất trong các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự V_H được đề xuất trong các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 dạng thay thế axit amin, và trình tự V_L được đề xuất trong các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

CDR

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một đến ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm hai đến ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Kabat. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Chothia. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo IMGT.

Theo một số phương án, các CDR này là CDR có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H1, CDR-H2, hoặc CDR-H3 có các SEQ ID NO: 4-24. Theo một số phương án, CDR-H1 là CDR-H1 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số phương án, CDR-H2 này là CDR-H2 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin. Theo một số phương án, CDR-H3 này là CDR-H3 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một đến ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm hai đến ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Kabat. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Chothia. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo IMGT.

Theo một số phương án, các CDR này là CDR có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L1, CDR-L2, hoặc CDR-L3 có các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, CDR-L1 là CDR-L1 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 dạng thay thế axit amin. Theo một số phương án, CDR-L2 là CDR-L2 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, hoặc 4 dạng thay thế axit amin. Theo một số phương án, CDR-L3 là CDR-L3 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một đến ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24 và một đến ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm hai đến ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24 và hai đến ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ba CDR của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24 và ba CDR của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Kabat. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo Chothia. Theo một số khía cạnh, các CDR này là CDR theo IMGT.

Theo một số phương án, các CDR này là CDR có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H1, CDR-H2, hoặc CDR-H3 có các SEQ ID NO: 4-24 và độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L1, CDR-L2, hoặc CDR-L3 có các SEQ ID NO: 25-28. Theo một số phương án, CDR-H1 là CDR-H1 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến

1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin; CDR-H2 là CDR-H2 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; CDR-H3 là CDR-H3 của miền V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; CDR-L1 là CDR-L1 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 dạng thay thế axit amin; CDR-L2 là CDR-L2 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, hoặc 4 dạng thay thế axit amin; và CDR-L3 là CDR-L3 của miền V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35. Theo một số khía cạnh, CDR-H3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H3 có các SEQ ID NO: 29-35. Theo một số khía cạnh, CDR-H3 là CDR-H3 theo hệ thống đánh số IMGT. Theo một số phương án, CDR-H3 là CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47. Theo một số khía cạnh, CDR-H2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H2 có các SEQ ID NO: 36-47. Theo một số khía cạnh, CDR-H2 là CDR-H2 theo hệ thống đánh số Kabat. Theo một số phương án, CDR-H2 là CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62. Theo một số khía cạnh, CDR-H1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H1 có các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62. Theo một số khía cạnh, CDR-H1 là CDR-H1 mà trải dài qua CDR-H1 như được xác định bằng cả hệ thống đánh số Chothia và hệ thống đánh số Kabat. Theo một số phương án, CDR-H1 là CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3

được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35 và CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, và CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62. Theo một số phương án, CDR-H3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H3 có các SEQ ID NO: 29-35, CDR-H2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H2 có các SEQ ID NO: 36-47, và CDR-H1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H1 có các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62. Theo một số phương án, CDR-H3 là CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; CDR-H2 là CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; và CDR-H1 là CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66. Theo một số khía cạnh, CDR-L3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L3 có các SEQ ID NO: 63-66. Theo một số khía cạnh, CDR-L3 là CDR-L3 theo các hệ thống đánh số Kabat, Chothia, và IMGT. Theo một số phương án, CDR-L3 là CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây

đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69. Theo một số khía cạnh, CDR-L2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L2 có các SEQ ID NO: 67-69. Theo một số khía cạnh, CDR-L2 là CDR-L2 theo các hệ thống đánh số Kabat và Chothia. Theo một số phương án, CDR-L2 là CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, có mức lên đến 1, 2, 3, hoặc 4 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số khía cạnh, CDR-L1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L1 có các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số khía cạnh, CDR-L1 là CDR-L1 theo các hệ thống đánh số Kabat và Chothia. Theo một số phương án, CDR-L1 là CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các

biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66 và CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, và CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số phương án, CDR-L3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L3 có các SEQ ID NO: 63-66, CDR-L2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L2 có các SEQ ID NO: 67-69, và CDR-L1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L1 có các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số phương án, CDR-L3 là CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin; CDR-L2 là CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, có mức lên đến 1, 2, 3, hoặc 4 dạng thay thế axit amin; và CDR-L1 là CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, và CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số phương án, CDR-H3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H3 có các SEQ

ID NO: 29-35, CDR-H2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H2 có các SEQ ID NO: 36-47, CDR-H1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-H1 có các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, CDR-L3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L3 có các SEQ ID NO: 63-66, CDR-L2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L2 có các SEQ ID NO: 67-69, và CDR-L1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% với CDR-L1 có các SEQ ID NO: 70-72. Theo một số phương án, CDR-H3 là CDR-H3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; CDR-H2 là CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 dạng thay thế axit amin; CDR-H1 là CDR-H1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 hoặc 58-62, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin; CDR-L3 là CDR-L3 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, hoặc 5 dạng thay thế axit amin; CDR-L2 là CDR-L2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69, có mức lên đến 1, 2, 3, hoặc 4 dạng thay thế axit amin; và CDR-L1 là CDR-L1 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72, có mức lên đến 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 dạng thay thế axit amin. Theo một số khía cạnh, dạng thay thế axit amin này là dạng thay thế axit amin có tính bảo toàn. Theo một số phương án, các ABP được mô tả ở đoạn văn này trong bản mô tả này được gọi là "các biến thể". Theo một số phương án, các biến thể như vậy được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, bằng quá trình làm trưởng thành ái lực, quá trình gây đột biến hướng vị trí, quá trình gây đột biến ngẫu nhiên, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các biến thể như vậy là không được tạo ra từ trình tự được đề xuất trong bản mô tả này và có thể, ví dụ, được phân lập *hoàn toàn mới* theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này để thu được các ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:29, CDR-H2 có SEQ ID NO:36, CDR-H1 có SEQ ID NO:48, CDR-L3 có SEQ ID NO:63, CDR-L2 có SEQ ID NO:67, và CDR-L1 có SEQ ID NO:70.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:29, CDR-H2 có SEQ ID NO:37, CDR-H1 có SEQ ID NO:49, CDR-L3 có SEQ ID NO:63, CDR-L2 có SEQ ID NO:67, và CDR-L1 có SEQ ID NO:70.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3

có SEQ ID NO:29, CDR-H2 có SEQ ID NO:37, CDR-H1 có SEQ ID NO:50, CDR-L3 có SEQ ID NO:63, CDR-L2 có SEQ ID NO:67, và CDR-L1 có SEQ ID NO:70.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:30, CDR-H2 có SEQ ID NO:37, CDR-H1 có SEQ ID NO:50, CDR-L3 có SEQ ID NO:63, CDR-L2 có SEQ ID NO:67, và CDR-L1 có SEQ ID NO:70.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:29, CDR-H2 có SEQ ID NO:38, CDR-H1 có SEQ ID NO:50, CDR-L3 có SEQ ID NO:63, CDR-L2 có SEQ ID NO:67, và CDR-L1 có SEQ ID NO:70.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:31, CDR-H2 có SEQ ID NO:39, CDR-H1 có SEQ ID NO:51, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:31, CDR-H2 có SEQ ID NO:40, CDR-H1 có SEQ ID NO:52, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:31, CDR-H2 có SEQ ID NO:41, CDR-H1 có SEQ ID NO:53, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:31, CDR-H2 có SEQ ID NO:40, CDR-H1 có SEQ ID NO:54, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:32, CDR-H2 có SEQ ID NO:40, CDR-H1 có SEQ ID NO:54, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:32, CDR-H2 có SEQ ID NO:40, CDR-H1 có SEQ ID NO:54, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:32, CDR-H2 có SEQ ID NO:40, CDR-H1 có SEQ ID NO:54, CDR-L3 có SEQ ID NO:64, CDR-L2 có SEQ ID NO:68, và CDR-L1 có SEQ ID NO:71.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:33, CDR-H2 có SEQ ID NO:42, CDR-H1 có SEQ ID NO:58, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:33, CDR-H2 có SEQ ID NO:42, CDR-H1 có SEQ ID NO:59, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:33, CDR-H2 có SEQ ID NO:43, CDR-H1 có SEQ ID NO:60, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:34, CDR-H2 có SEQ ID NO:43, CDR-H1 có SEQ ID NO:60, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:34, CDR-H2 có SEQ ID NO:44, CDR-H1 có SEQ ID NO:61, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:33, CDR-H2 có SEQ ID NO:44, CDR-H1 có SEQ ID NO:59, CDR-L3 có SEQ ID NO:65, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:35, CDR-H2 có SEQ ID NO:45, CDR-H1 có SEQ ID NO:62, CDR-L3 có SEQ ID NO:66, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:35, CDR-H2 có SEQ ID NO:46, CDR-H1 có SEQ ID NO:62, CDR-L3 có SEQ ID NO:66, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO:35, CDR-H2 có SEQ ID NO:47, CDR-H1 có SEQ ID NO:62, CDR-L3 có SEQ ID NO:66, CDR-L2 có SEQ ID NO:69, và CDR-L1 có SEQ ID NO:72.

Chuỗi nặng và chuỗi nhẹ

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm V_H được chọn lựa từ V_H có SEQ ID NO:4-24 (hoặc biến thể được mô tả trong bản mô tả này) và vùng hằng định được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 55-57 hoặc 125. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm V_L được chọn lựa từ V_L có SEQ ID NO:25-28 (hoặc biến thể được mô tả trong bản mô tả này) và vùng hằng định có SEQ ID NO:126.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi

nặng có SEQ ID NO:79. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:80. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:79 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:80 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:82. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:83. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:82 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:83 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:84. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:85. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:84 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:85 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:86. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:87. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:86 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:87 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:88. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:89. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:88 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:89 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:90. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này

bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:91. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:90 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:91 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:93. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:94. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:93 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:94 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:95. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:96. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:95 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:96 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:97. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:97 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:98 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:99. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:100. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:99 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:100 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:101. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:102. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong

bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:101 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:102 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:103. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:104. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:103 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:104 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:105. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:106. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:105 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:106 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:108. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:109. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:108 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:109 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:110. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:111. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:110 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:111 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:113. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:112 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:113 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:114. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:115. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:114 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:115 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:116. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:117. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:116 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:117 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:107.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:118. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:119. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:118 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:119 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:121. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:122. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:121 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:122 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:123. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:124. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO:123 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120. Theo một số phương án, APB được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chuỗi nặng có

SEQ ID NO:124 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO:120.

Các trình tự liên ứng

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ nhất, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-D-G-V-L-X_1-L-N-K-R-S-F-D-I, trong đó X_1 là A hoặc T (SEQ ID NO: 128); (b) CDR-H2 có trình tự S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, trong đó X_2 là S, Q hoặc G (SEQ ID NO: 129); (c) CDR-H1 có trình tự G-S-I-X_3-S-G-X_4-Y-Y-W-G, trong đó X_3 là E hoặc A, và X_4 là L, V hoặc S (SEQ ID NO: 130); (d) CDR-L3 có trình tự QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64); (e) CDR-L2 có trình tự GASSRAT (SEQ ID NO: 68); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ nhất như vậy.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ hai, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-D-A-N-Y-Y-G-X_1-A-W-A-F-D-P, trong đó X_1 là S hoặc G (SEQ ID NO: 131); (b) CDR-H2 có trình tự S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X_3, trong đó X_2 là S hoặc A, và X_3 là S hoặc G (SEQ ID NO: 132); (c) CDR-H1 có trình tự G-S-I-X_4-S-X_5-X_6-X_7-Y-W-G, trong đó X_4 là S hoặc T, X_5 là S hoặc T, X_6 là S hoặc K, và X_7 là H hoặc Y (SEQ ID NO: 133); (d) CDR-L3 có trình tự QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63); (e) CDR-L2 có trình tự DASNRAT (SEQ ID NO: 67); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ hai như vậy.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ ba, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X_1-D-I, trong đó X_1 là F hoặc L (SEQ ID NO: 134); (b) CDR-H2 có trình tự I-I-N-P-S-X_2-G-L-T-S-Y-A-X_3-K-F-Q-G, trong đó X_2 là L hoặc I, và X_3 là Q hoặc R (SEQ ID NO: 135); (c) CDR-H1 có trình tự Y-T-F-X_4-X_5-Y-Y-X_6-H, trong đó X_4 là G, P hoặc R, X_5 là N, A hoặc E, và X_6 là M hoặc I (SEQ ID NO: 136); (d) CDR-L3 có trình tự QQYVVWPPLT (SEQ ID NO:65); (e) CDR-L2 có trình tự GASTRAT (SEQ ID NO:69); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:72). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ ba như vậy.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là họ ABP thứ tư, trong đó ABP của họ như vậy bao gồm sáu trình tự CDR sau đây: (a) CDR-H3 có trình tự ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35); (b) CDR-H2 có trình tự X_1-I-N-P-S-M-G-

A-T-S-Y-X_2-Q-K-F-X_3-G, trong đó X_1 là V hoặc I, X_2 là A hoặc T, và X_3 là Q hoặc R (SEQ ID NO: 137); (c) CDR-H1 có trình tự YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62); (d) CDR-L3 có trình tự QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66); (e) CDR-L2 có trình tự GASTRAT (SEQ ID NO: 69); và (f) CDR-L1 có trình tự RASQSVSSNLA, (SEQ ID NO: 72). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP trong họ thứ tư như vậy.

Các thuộc tính chức năng của các biến thể ABP

Như được mô tả trên đây, và nơi khác trong phần bộc lộ này, được đề xuất trong bản mô tả này là các biến thể ABP được xác định dựa trên độ đồng nhất tính theo phần trăm với trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc dạng thay thế của các gốc axit amin so với trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với hTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với cTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với mTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với hTIGIT và cTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với hTIGIT và mTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với cTIGIT và mTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tính đặc hiệu đối với hTIGIT, cTIGIT và mTIGIT.

Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với hTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà

được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả hTIGIT và cTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả hTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với cả cTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy. Theo một số phương án, biến thể của ABP mà được tạo ra từ trình tự ABP có tính minh họa được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại ái lực, như được đo bằng K_D, đối với tất cả ba kháng thể trong số hTIGIT, cTIGIT và mTIGIT mà trong phạm vi khoảng chừng 1,5-lần, khoảng chừng 2-lần, khoảng chừng 3-lần, khoảng chừng 4-lần, khoảng chừng 5-lần, khoảng chừng 6-lần, khoảng chừng 7-lần, khoảng chừng 8-lần, khoảng chừng 9-lần hoặc khoảng chừng 10-lần ái lực của ABP có tính minh họa như vậy.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại khả năng đối kháng TIGIT, như được đo bằng một hoặc nhiều thử nghiệm hoặc các tác dụng sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này giữ lại khả năng phòng ngừa TIGIT khỏi tương tác với một hoặc nhiều phối tử trong số các phối tử của nó, như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK). Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết TIGIT của chuột (SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT. Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết TIGIT của chuột (SEQ ID NO: 138) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT.

Theo một số phương án, biến thể của ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết cùng một epitop của TIGIT với ABP như vậy.

Các thuộc tính chức năng khác của các ABP

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có một hoặc nhiều đặc điểm trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) sau đây: (a) cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong

Bảng 5 của phần bộc lộ này; (b) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT; (c) ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT; (d) ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT; (e) hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK); (f) làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn; (g) ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa; (h) không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4; (i) liên kết đặc hiệu TIGIT của khỉ đuôi dài (cTIGIT; SEQ ID NO: 2); hoặc (j) liên kết TIGIT của chuột (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có hai hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có ba hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có bốn hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có năm hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có sáu hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có bảy hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có tám hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có chín hoặc nhiều đặc điểm hơn nữa trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này has tất cả mười đặc điểm trong số các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) trên đây.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này biểu hiện dạng kết hợp của các đặc điểm được liệt kê ở (a)-(j) sau đây: (a) cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này; (b) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT; (c) ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT; (d) ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT; (e) hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK); (f) làm giảm số tế bào T có tính điều

hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn; (g) ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa; (h) không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4; (i) liên kết đặc hiệu TIGIT của khỉ đuôi dài (cTIGIT; SEQ ID NO: 2); hoặc (j) liên kết TIGIT của chuột (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) với ái lực thấp hơn (như được thể hiện bằng K_D cao hơn) so với ái lực của ABP đối với hTIGIT, hoặc không liên kết mTIGIT. Theo một số phương án, ABP như vậy biểu hiện dạng kết hợp của các đặc điểm được chọn lựa từ (a và b), (a và c), (a và d), (a và e), (a và f), (a và g), (a và h), (a và i), (a và j), (b và a), (b và c), (b và d), (b và e), (b và f), (b và g), (b và h), (b và i), (b và j), (c và a), (c và b), (c và d), (c và e), (c và f), (c và g), (c và h), (c và i), (c và j), (d và a), (d và b), (d và c), (d và e), (d và f), (d và g), (d và h), (d và i), (d và j), (e và a), (e và b), (e và c), (e và d), (e và f), (e và g), (e và h), (e và i), (e và j), (f và a), (f và b), (f và c), (f và d), (f và e), (f và g), (f và h), (f và i), (f và j), (g và a), (g và b), (g và c), (g và d), (g và e), (g và f), (g và h), (g và i), (g và j), (h và a), (h và b), (h và c), (h và d), (h và e), (h và f), (h và g), (h và i), (h và j), (i và a), (i và b), (i và c), (i và d), (i và e), (i và f), (i và g), (i và h), (i và j), (j và a), (j và b), (j và c), (j và d), (j và e), (j và f), (j và g), (j và h), và (j và i). Theo một số phương án, ABP như vậy biểu hiện dạng kết hợp của các đặc điểm được chọn lựa từ (a và b và c), (a và b và d), (a và b và e), (a và b và f), (a và b và g), (a và b và h), (a và b và i), (a và b và j), (a và c và b), (a và c và d), (a và c và e), (a và c và f), (a và c và g), (a và c và h), (a và c và i), (a và c và j), (a và d và b), (a và d và c), (a và d và e), (a và d và f), (a và d và g), (a và d và h), (a và d và i), (a và d và j), (a và e và b), (a và e và c), (a và e và d), (a và e và f), (a và e và g), (a và e và h), (a và e và i), (a và e và j), (a và f và b), (a và f và c), (a và f và d), (a và f và e), (a và f và g), (a và f và h), (a và f và i), (a và f và j), (a và g và b), (a và g và c), (a và g và d), (a và g và e), (a và g và f), (a và g và h), (a và g và i), (a và g và j), (a và h và b), (a và h và c), (a và h và d), (a và h và e), (a và h và f), (a và h và g), (a và h và i), (a và h và j), (a và i và b), (a và i và c), (a và i và d), (a và i và e), (a và i và f), (a và i và g), (a và i và h), (a và i và j), (a và j và b), (a và j và c), (a và j và d), (a và j và e), (a và j và f), (a và j và g), (a và j và h), (a và j và i), (b và a và j), (b và a và c), (b và a và d), (b và a và e), (b và a và f), (b và a và g), (b và a và h), (b và a và i), (b và c và j), (b và c và a), (b và c và d), (b và c và e), (b và c và f), (b và c và g), (b và c và h), (b và c và i), (b và d và j), (b và d và a), (b và d và c), (b và d và e), (b và d và f), (b và d và g), (b và d và h), (b và d và i), (b và e và j), (b và e và a), (b và e và c), (b và e và d), (b và e và f), (b và e và g), (b và e và h), (b và e và i), (b và f và j), (b và f và a), (b và f và c), (b

và f và d), (b và f và e), (b và f và g), (b và f và h), (b và f và i), (b và g và j), (b và g và a), (b và g và c), (b và g và d), (b và g và e), (b và g và f), (b và g và h), (b và g và i), (b và h và j), (b và h và a), (b và h và c), (b và h và d), (b và h và e), (b và h và f), (b và h và g), (b và h và i), (b và i và j), (b và i và a), (b và i và c), (b và i và d), (b và i và e), (b và i và f), (b và i và g), (b và i và h), (b và j và i), (b và j và a), (b và j và c), (b và j và d), (b và j và e), (b và j và f), (b và j và g), (b và j và h), (c và a và i), (c và a và j), (c và a và b), (c và a và d), (c và a và e), (c và a và f), (c và a và g), (c và a và h), (c và b và i), (c và b và j), (c và b và a), (c và b và d), (c và b và e), (c và b và f), (c và b và g), (c và b và h), (c và d và i), (c và d và j), (c và d và a), (c và d và b), (c và d và e), (c và d và f), (c và d và g), (c và d và h), (c và e và i), (c và e và j), (c và e và a), (c và e và b), (c và e và d), (c và e và f), (c và e và g), (c và e và h), (c và f và i), (c và f và j), (c và f và a), (c và f và b), (c và f và d), (c và f và e), (c và f và g), (c và f và h), (c và g và i), (c và g và j), (c và g và a), (c và g và b), (c và g và d), (c và g và e), (c và g và f), (c và g và h), (c và h và i), (c và h và j), (c và h và a), (c và h và b), (c và h và d), (c và h và e), (c và h và f), (c và h và g), (c và i và h), (c và i và j), (c và i và a), (c và i và b), (c và i và d), (c và i và e), (c và i và f), (c và i và g), (c và j và h), (c và j và i), (c và j và a), (c và j và b), (c và j và d), (c và j và e), (c và j và f), (c và j và g), (d và a và h), (d và a và i), (d và a và j), (d và a và b), (d và a và c), (d và a và e), (d và a và f), (d và a và g), (d và b và h), (d và b và i), (d và b và j), (d và b và a), (d và b và c), (d và b và e), (d và b và f), (d và b và g), (d và c và h), (d và c và i), (d và c và j), (d và c và a), (d và c và b), (d và c và e), (d và c và f), (d và c và g), (d và e và h), (d và e và i), (d và e và j), (d và e và a), (d và e và b), (d và e và c), (d và e và f), (d và e và g), (d và f và h), (d và f và i), (d và f và j), (d và f và a), (d và f và b), (d và f và c), (d và f và e), (d và f và g), (d và g và h), (d và g và i), (d và g và j), (d và g và a), (d và g và b), (d và g và c), (d và g và e), (d và g và f), (d và h và g), (d và h và i), (d và h và j), (d và h và a), (d và h và b), (d và h và c), (d và h và e), (d và h và f), (d và i và g), (d và i và h), (d và i và j), (d và i và a), (d và i và b), (d và i và c), (d và i và e), (d và i và f), (d và j và g), (d và j và h), (d và j và i), (d và j và a), (d và j và b), (d và j và c), (d và j và e), (d và j và f), (e và a và g), (e và a và h), (e và a và i), (e và a và j), (e và a và b), (e và a và c), (e và a và d), (e và a và f), (e và b và g), (e và b và h), (e và b và i), (e và b và j), (e và b và a), (e và b và c), (e và b và d), (e và b và f), (e và c và g), (e và c và h), (e và c và i), (e và c và j), (e và c và a), (e và c và b), (e và c và d), (e và c và f), (e và d và g), (e và d và h), (e và d và i), (e và d và j), (e và d và a), (e và d và b), (e và d và c), (e và d và f), (e và f và g), (e và f và h),

(e và f và i), (e và f và j), (e và f và a), (e và f và b), (e và f và c), (e và f và d), (e và g và f), (e và g và h), (e và g và i), (e và g và j), (e và g và a), (e và g và b), (e và g và c), (e và g và d), (e và h và f), (e và h và g), (e và h và i), (e và h và j), (e và h và a), (e và h và b), (e và h và c), (e và h và d), (e và i và f), (e và i và g), (e và i và h), (e và i và j), (e và i và a), (e và i và b), (e và i và c), (e và i và d), (e và j và f), (e và j và g), (e và j và h), (e và j và i), (e và j và a), (e và j và b), (e và j và c), (e và j và d), (f và a và e), (f và a và g), (f và a và h), (f và a và i), (f và a và j), (f và a và b), (f và a và c), (f và a và d), (f và b và e), (f và b và g), (f và b và h), (f và b và i), (f và b và j), (f và b và a), (f và b và c), (f và b và d), (f và c và e), (f và c và g), (f và c và h), (f và c và i), (f và c và j), (f và c và a), (f và c và b), (f và c và d), (f và d và e), (f và d và g), (f và d và h), (f và d và i), (f và d và j), (f và d và a), (f và d và b), (f và d và c), (f và e và d), (f và e và g), (f và e và h), (f và e và i), (f và e và j), (f và e và a), (f và e và b), (f và e và c), (f và g và d), (f và g và e), (f và g và h), (f và g và i), (f và g và j), (f và g và a), (f và g và b), (f và g và c), (f và h và d), (f và h và e), (f và h và g), (f và h và i), (f và h và j), (f và h và a), (f và h và b), (f và h và c), (f và i và d), (f và i và e), (f và i và g), (f và i và h), (f và i và j), (f và i và a), (f và i và b), (f và i và c), (f và j và d), (f và j và e), (f và j và g), (f và j và h), (f và j và i), (f và j và a), (f và j và b), (f và j và c), (g và a và d), (g và a và e), (g và a và f), (g và a và h), (g và a và i), (g và a và j), (g và a và b), (g và a và c), (g và b và d), (g và b và e), (g và b và f), (g và b và h), (g và b và i), (g và b và j), (g và b và a), (g và b và c), (g và c và d), (g và c và e), (g và c và f), (g và c và h), (g và c và i), (g và c và j), (g và c và a), (g và c và b), (g và d và c), (g và d và e), (g và d và f), (g và d và h), (g và d và i), (g và d và j), (g và d và a), (g và d và b), (g và e và c), (g và e và d), (g và e và f), (g và e và h), (g và e và i), (g và e và j), (g và e và a), (g và e và b), (g và f và c), (g và f và d), (g và f và e), (g và f và h), (g và f và i), (g và f và j), (g và f và a), (g và f và b), (g và h và c), (g và h và d), (g và h và e), (g và h và f), (g và h và i), (g và h và j), (g và h và a), (g và h và b), (g và i và c), (g và i và d), (g và i và e), (g và i và f), (g và i và h), (g và i và j), (g và i và a), (g và i và b), (g và j và c), (g và j và d), (g và j và e), (g và j và f), (g và j và h), (g và j và i), (g và j và a), (g và j và b), (h và a và c), (h và a và d), (h và a và e), (h và a và f), (h và a và g), (h và a và i), (h và a và j), (h và a và b), (h và b và c), (h và b và d), (h và b và e), (h và b và f), (h và b và g), (h và b và i), (h và b và j), (h và b và a), (h và c và b), (h và c và d), (h và c và e), (h và c và f), (h và c và g), (h và c và i), (h và c và j), (h và c và a), (h và d và b), (h và d và c), (h và d và e), (h và d và f), (h và d và g), (h và d và i), (h và d và j), (h và d và a), (h và e và b), (h và e

và c), (h và e và d), (h và e và f), (h và e và g), (h và e và i), (h và e và j), (h và e và a), (h và f và b), (h và f và c), (h và f và d), (h và f và e), (h và f và g), (h và f và i), (h và f và j), (h và f và a), (h và g và b), (h và g và c), (h và g và d), (h và g và e), (h và g và f), (h và g và i), (h và g và j), (h và g và a), (h và i và b), (h và i và c), (h và i và d), (h và i và e), (h và i và f), (h và i và g), (h và i và j), (h và i và a), (h và j và b), (h và j và c), (h và j và d), (h và j và e), (h và j và f), (h và j và g), (h và j và i), (h và j và a), (i và a và b), (i và a và c), (i và a và d), (i và a và e), (i và a và f), (i và a và g), (i và a và h), (i và a và j), (i và b và a), (i và b và c), (i và b và d), (i và b và e), (i và b và f), (i và b và g), (i và b và h), (i và b và j), (i và c và a), (i và c và b), (i và c và d), (i và c và e), (i và c và f), (i và c và g), (i và c và h), (i và c và j), (i và d và a), (i và d và b), (i và d và c), (i và d và e), (i và d và f), (i và d và g), (i và d và h), (i và d và j), (i và e và a), (i và e và b), (i và e và c), (i và e và d), (i và e và f), (i và e và g), (i và e và h), (i và e và j), (i và f và a), (i và f và b), (i và f và c), (i và f và d), (i và f và e), (i và f và g), (i và f và h), (i và f và j), (i và g và a), (i và g và b), (i và g và c), (i và g và d), (i và g và e), (i và g và f), (i và g và h), (i và g và j), (i và h và a), (i và h và b), (i và h và c), (i và h và d), (i và h và e), (i và h và f), (i và h và g), (i và h và j), (i và j và a), (i và j và b), (i và j và c), (i và j và d), (i và j và e), (i và j và f), (i và j và g), (i và j và h), (j và a và i), (j và a và b), (j và a và c), (j và a và d), (j và a và e), (j và a và f), (j và a và g), (j và a và h), (j và b và i), (j và b và a), (j và b và c), (j và b và d), (j và b và e), (j và b và f), (j và b và g), (j và b và h), (j và c và i), (j và c và a), (j và c và b), (j và c và d), (j và c và e), (j và c và f), (j và c và g), (j và c và h), (j và d và i), (j và d và a), (j và d và b), (j và d và c), (j và d và e), (j và d và f), (j và d và g), (j và d và h), (j và e và i), (j và e và a), (j và e và b), (j và e và c), (j và e và d), (j và e và f), (j và e và g), (j và e và h), (j và f và i), (j và f và a), (j và f và b), (j và f và c), (j và f và d), (j và f và e), (j và f và g), (j và f và h), (j và g và i), (j và g và a), (j và g và b), (j và g và c), (j và g và d), (j và g và e), (j và g và f), (j và g và h), (j và h và i), (j và h và a), (j và h và b), (j và h và c), (j và h và d), (j và h và e), (j và h và f), (j và h và g), (j và i và h), (j và i và a), (j và i và b), (j và i và c), (j và i và d), (j và i và e), (j và i và f), và (j và i và g).

Các dòng mầm

Các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm các trình tự dòng mầm V_H và V_L thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, vùng V_H của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VH4. Theo một số phương án, vùng V_H của ABP được đề xuất trong bản mô tả

này là từ dòng mầm VH1.

Theo một số phương án, vùng V_H của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VH4-39. Theo một số phương án, vùng V_H của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VH4-31. Theo một số phương án, vùng V_H của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VH1-46.

Theo một số phương án, vùng V_L của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VK3.

Theo một số phương án, vùng V_L của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VK3-11. Theo một số phương án, vùng V_L của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VK3-20. Theo một số phương án, vùng V_L của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là từ dòng mầm VK3-15.

Các protein liên kết kháng nguyên TIGIT đơn đặc hiệu và đa đặc hiệu

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP đơn đặc hiệu.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP đa đặc hiệu.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu được đề xuất trong bản mô tả này liên kết nhiều kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 2 kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 3 kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 4 kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 5 kháng nguyên.

Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu được đề xuất trong bản mô tả này liên kết nhiều epitop trên kháng nguyên TIGIT. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 2 epitop trên kháng nguyên TIGIT. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu liên kết 3 epitop trên kháng nguyên TIGIT.

Nhiều cấu trúc ABP đa đặc hiệu là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được đề xuất dưới dạng cấu trúc đa đặc hiệu thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm globulin miễn dịch bao gồm ít nhất hai vùng biến đổi khác nhau của chuỗi nặng mà mỗi vùng được ghép cặp với vùng biến đổi chung của chuỗi nhẹ (tức là, "kháng thể chuỗi nhẹ chung"). Vùng biến đổi chung của chuỗi nhẹ tạo thành một miền liên kết kháng nguyên khác biệt với mỗi vùng trong số

hai vùng biến đổi khác nhau của chuỗi nặng. Xem tài liệu: Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm globulin miễn dịch bao gồm kháng thể hoặc đoạn của nó được gắn kết vào một hoặc nhiều đầu tận cùng trong số đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch như vậy. Xem tài liệu: Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số khía cạnh, ABP như vậy bao gồm kháng thể có hóa trị bốn song đặc hiệu.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm globulin miễn dịch lai bao gồm ít nhất hai vùng biến đổi khác nhau của chuỗi nặng và ít nhất hai vùng biến đổi khác nhau của chuỗi nhẹ. Xem tài liệu: Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540; và Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm các chuỗi globulin miễn dịch có các dạng thay đổi để làm giảm mức tạo dạng chế phẩm các phụ phẩm mà không có tính đa đặc hiệu. Theo một số khía cạnh, các ABP bao gồm một hoặc nhiều dạng cải biến "chốt-vào-lỗ" như được mô tả trong U.S. Pat. No. 5,731,168, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm các chuỗi globulin miễn dịch có một hoặc nhiều dạng cải biến tĩnh điện để thúc đẩy quá trình lắp ráp hetero-multime Fc. Xem tài liệu: WO 2009/089004, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm phân tử chuỗi đơn song đặc hiệu. Xem tài liệu: Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659; và Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ được kết nối bằng gốc liên kết polypeptit, trong đó chiều dài của gốc liên kết được chọn lựa để thúc đẩy quá trình lắp ráp các ABP đa đặc hiệu có tính đa đặc hiệu mong muốn. Ví dụ, các scFv đơn đặc hiệu nhìn chung tạo thành khi miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ được kết nối bằng gốc liên kết polypeptit có nhiều hơn 12 gốc axit amin. Xem tài liệu: các U.S. Pat. No. 4,946,778 và 5,132,405, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện

dẫn. Theo một số phương án, quá trình làm giảm chiều dài gốc liên kết polypeptit xuống mức nhỏ hơn 12 gốc axit amin phòng ngừa quá trình ghép cặp của miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ trên cùng một chuỗi polypeptit, nhờ đó cho phép ghép cặp miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ từ một chuỗi với các miền bổ trợ trên chuỗi kia. Do đó, các ABP thu được có tính đa đặc hiệu, với tính đặc hiệu của mỗi vị trí liên kết được đóng góp bởi nhiều chuỗi polypeptit. Các chuỗi polypeptit bao gồm miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ mà được nối liền bằng các gốc liên kết từ 3 đến 12 gốc axit amin tạo thành chủ yếu là các dime (được đặt tên là song thể). Với các gốc liên kết từ 0 đến 2 gốc axit amin, các trime (được đặt tên là tam thể) và các tetrame (được đặt tên là các tứ thể) được ưa chuộng. Tuy nhiên, loại oligome hóa chính xác có vẻ phụ thuộc vào chế phẩm gốc axit amin và trật tự của miền biến đổi trong mỗi chuỗi polypeptit (ví dụ, V_H-gốc liên kết-V_L so với V_L-gốc liên kết-V_H), ngoài chiều dài gốc liên kết ra. Người có trình độ trung bình có thể chọn lựa chiều dài gốc liên kết thích hợp dựa trên tính đa đặc hiệu mong muốn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm song thể. Xem tài liệu: Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm tam thể. Xem tài liệu: Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm tứ thể. *Xem tài liệu đã dẫn.*, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm dẫn xuất F(ab')3 tam đặc hiệu. Xem tài liệu: Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm kháng thể được liên kết ngang. Xem tài liệu: U.S. Patent No. 4,676,980; Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83; Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631; và EP 0453082; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm các miền liên kết kháng nguyên được lắp ráp bằng các khóa kéo leuxin. Xem tài liệu: Kostelny et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm các miền protein bổ trợ. Theo một số khía cạnh, các miền protein bổ trợ bao gồm miền neo móc (AD) và miền neo

đậu và dime hóa (DDD). Theo một số phương án, AD và DDD liên kết với nhau và nhờ đó giúp lắp ráp được các cấu trúc ABP đa đặc hiệu thông qua phương pháp "neo đậu và khóa" (DNL). Các ABP có nhiều tính đặc hiệu có thể được lắp ráp, bao gồm cả các ABP song đặc hiệu, các ABP tam đặc hiệu, các ABP tứ đặc hiệu, các ABP ngũ đặc hiệu, và các ABP lục đặc hiệu. Các ABP đa đặc hiệu bao gồm các miền protein bổ trợ được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: các U.S. Pat. No. 7,521,056; 7,550,143; 7,534,866; và 7,527,787; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm kháng thể Fab tác dụng kép (DAF) như được mô tả trong U.S. Pat. Pub. No. 2008/0069820, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm kháng thể được tạo thành bằng quá trình khử hai phân tử mẹ, sau đó là trộn hai phân tử mẹ và quá trình tái oxy hóa để lắp ráp cấu trúc lai. Xem tài liệu: Carlring et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm DVD-Ig™. DVD-Ig™ là globulin miễn dịch miền biến đổi kép mà có thể liên kết vào hai hoặc nhiều kháng nguyên hơn nữa. Các DVD-Ig™ được mô tả trong tài liệu: U.S. Pat. No. 7,612,181, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm DART™. Các DART™ được mô tả trong tài liệu: Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm DuoBody®. Các DuoBody® được mô tả trong tài liệu: Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150; Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972; và Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm đoạn kháng thể được gắn kết vào một kháng thể hoặc đoạn khác. Dạng gắn kết này có thể là cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị. Khi dạng gắn kết này là cộng hóa trị, thì nó có thể là dưới dạng protein dung hợp hoặc thông qua gốc liên kết hóa học. Các ví dụ có tính minh họa về các ABP đa đặc hiệu bao gồm các đoạn kháng thể được gắn kết vào các kháng thể khác bao gồm các kháng thể song đặc hiệu có hóa trị bốn, trong đó scFv được dung hợp vào đầu tận cùng C của C_{H3} từ IgG. Xem tài liệu: Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163. Các ví

dụ khác bao gồm các kháng thể mà trong đó phân tử Fab được gắn kết vào vùng hằng định của globulin miễn dịch. Xem tài liệu: Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Có thể sử dụng đoạn thích hợp bất kỳ, bao gồm cả đoạn bất kỳ trong số các đoạn được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm CovX-Body. Các CovX-Body được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm kháng thể Fcab, trong đó một hoặc nhiều miền liên kết kháng nguyên được đưa vào vùng Fc. Các kháng thể Fcab được mô tả trong tài liệu: Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm kháng thể TandAb®. Các kháng thể TandAb® được mô tả trong tài liệu: Kipriyanov et al., *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56 và Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm Fab nối tiếp. Các Fab nối tiếp được mô tả trong tài liệu: WO 2015/103072, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP đa đặc hiệu này bao gồm Zybody™. Các Zybody™ được mô tả trong tài liệu: LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Tính đối kháng TIGIT

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối kháng TIGIT sau khi liên kết.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại quá trình dime hóa và/hoặc hoạt hóa CD226 (còn được gọi là DNAM-1), thụ thể có tính đồng kích thích mà quá trình dime hóa và chức năng của nó bị suy yếu do sự tương tác trực tiếp với TIGIT. Xem tài liệu: Grogan et al., *J. Immunol.*, 2014, 192 (Phụ trương 1) 2013,15, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Hình 2 đem lại dạng minh họa về con đường CD226-TIGIT so với con đường CD28/CTLA4, con đường này có sinh học đồng kích thích/đồng ức chế tương tự.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này làm tăng lượng của CD226 và CD155 mà tương tác so với lượng mà tương tác khi thiếu vắng ABP.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự hoạt hóa tế bào T tác động. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động là tế bào T CD8+. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động là tế bào T CD4+.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự hoạt hóa tế bào NK. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự hoạt hóa tế bào NKT.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại tác dụng làm giảm hoạt tính ức chế của tế bào T có tính điều hòa về phía tế bào T tác động.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại mức tiết tăng của IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF, LT-α, và/hoặc IFN-γ bởi tế bào đích.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này làm tăng mức tăng sinh, mức sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào T tác động. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động là tế bào T tác động CD4+. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động là tế bào T tác động CD8+.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này triệt tiêu quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa là tế bào T điều hòa CD4+CD25+Foxp3+. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa là tế bào T có tính điều hòa CD8+CD25+.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự tăng cường của đáp ứng miễn dịch.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự phòng ngừa khối u. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự trì hoãn quá trình khởi phát của khối u. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại tác dụng làm giảm kích cỡ của khối u. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự loại bỏ khối u. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự

giảm về số di căn.

Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự phòng ngừa bệnh virut. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự trì hoãn quá trình khởi phát của bệnh virut. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại tác dụng làm giảm tải lượng virut ở đối tượng. Theo một số phương án, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại sự loại bỏ tình trạng lây nhiễm virut.

Ái lực và động lực học của các protein liên kết kháng nguyên đối với TIGIT; độ công hiệu

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với TIGIT như được thể hiện bằng K_D, là nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-5} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-6} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-7} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-8} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-9} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-10} M, nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-11} M, hoặc nhỏ hơn khoảng chừng 10^{-12} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-7} M đến 10^{-12} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-7} M đến 10^{-11} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-7} M đến 10^{-10} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-7} M đến 10^{-9} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-7} M đến 10^{-8} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-8} M đến 10^{-12} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-8} M đến 10^{-11} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-9} M đến 10^{-11} M. Theo một số phương án, ái lực của ABP là từ khoảng chừng 10^{-10} M đến 10^{-11} M.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với hTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng ForteBio, như được nêu ra trong Ví dụ 4 được chọn lựa từ khoảng chừng $5,24 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $4,57 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,32 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $2,46 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $1,96 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,11 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $2,54 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $3,13 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $2,83 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $1,71 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $2,47 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $2,35 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $1,44 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $1,23 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $5,26 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,78 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $4,29 \times 10^{-10}$ M, hoặc khoảng chừng $4,48 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ái lực như vậy nằm trong khoảng

từ khoảng chừng $3,13 \times 10^{-9}$ M đến khoảng chừng $1,96 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $3,13 \times 10^{-9}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với cTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng ForteBio, như được nêu ra trong Ví dụ 4 được chọn lựa từ khoảng chừng $2,64 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $6,55 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $8,14 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $6,57 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $7,94 \times 10^{-8}$ M, khoảng chừng $7,04 \times 10^{-8}$ M, khoảng chừng $1,10 \times 10^{-7}$ M, khoảng chừng $7,20 \times 10^{-8}$ M, khoảng chừng $1,57 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $8,02 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,67 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $8,98 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $1,75 \times 10^{-8}$ M, hoặc khoảng chừng $2,58 \times 10^{-8}$ M, khoảng chừng $9,35 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, ái lực như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $1,10 \times 10^{-7}$ M đến khoảng chừng $3,69 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $1,10 \times 10^{-7}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với hTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng các phương pháp cân bằng dung dịch (MSD-SET), như được nêu ra trong Ví dụ 4 được chọn lựa từ khoảng chừng $5,40 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $1,10 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $1,50 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $5,60 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $4,00 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,80 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $2,10 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $7,00 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $4,10 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $2,50 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $3,00 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $8,00 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $8,10 \times 10^{-12}$ M, khoảng chừng $5,00 \times 10^{-12}$ M, hoặc khoảng chừng $4,90 \times 10^{-12}$ M. Theo một số phương án, ái lực như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $4,00 \times 10^{-10}$ M đến khoảng chừng $4,90 \times 10^{-12}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $4,00 \times 10^{-10}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với cTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng MSD-SET, như được nêu ra trong Ví dụ 4 được chọn lựa từ khoảng chừng $3,20 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $2,30 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $3,50 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $1,50 \times 10^{-11}$ M, hoặc khoảng chừng $4,60 \times 10^{-11}$ M. Theo một số phương án, ái lực như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $3,20 \times 10^{-10}$ M đến khoảng chừng $1,50 \times 10^{-11}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $3,20 \times 10^{-10}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với

hTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng ForteBio, như được nêu ra trong Ví dụ 6 được chọn lựa từ khoảng chừng $7,1 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $8,1 \times 10^{-11}$ M, khoảng chừng $1,9 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $5,6 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $2,4 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $2,8 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $1,6 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $5,8 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $1,1 \times 10^{-9}$ M, khoảng chừng $8,1 \times 10^{-10}$ M, khoảng chừng $4,6 \times 10^{-10}$ M, hoặc khoảng chừng $3,6 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ái lực như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $1,1 \times 10^{-9}$ M đến khoảng chừng $8,1 \times 10^{-11}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $1,1 \times 10^{-9}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với hTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng ForteBio, như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $2,4 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với cTIGIT như được thể hiện bằng K_D được đo bằng ForteBio, như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $6,2 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $6,2 \times 10^{-9}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với hTIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào Jurkat, như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $5,1 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $5,1 \times 10^{-10}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với cTIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào Jurkat, như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $4,0 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $4,0 \times 10^{-10}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với mTIGIT (SEQ ID NO: 3) được biểu hiện trên bề mặt của tế bào Jurkat, như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $9,8 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $9,8 \times 10^{-9}$ M trở xuống. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $9,8 \times 10^{-9}$ M trở lên.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với hTIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào T CD8+ của người, như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $1,3 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $1,3 \times 10^{-9}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với cTIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào T CD8+ của khỉ đuôi dài, như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $2,8 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $2,8 \times 10^{-9}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ái lực của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với mTIGIT được biểu hiện trên bề mặt của tế bào có tính điều hòa T của chuột (tức là, mTIGIT khi mà nó xuất hiện một cách tự nhiên trên các tế bào như vậy, dù mTIGIT như vậy có các SEQ ID NO: 3 hoặc 138 hay không, nhưng bao gồm luôn cả các SEQ ID NO như vậy), như được thể hiện bằng K_D, được mô tả trong Ví dụ 6 là khoảng chừng $2,5 \times 10^{-8}$ M. Theo một số phương án, K_D như vậy là khoảng chừng $2,5 \times 10^{-8}$ M trở xuống.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1) với K_D là X và vào cTIGIT (SEQ ID NO:2) hoặc mTIGIT (SEQ ID NO:3 hoặc 138) với K_D là $\leq 10X$. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1) với K_D là X và vào cTIGIT (SEQ ID NO:2) hoặc mTIGIT (SEQ ID NO:3 hoặc 138) với K_D là $\leq 5X$. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết đặc hiệu vào hTIGIT (SEQ ID NO:1) với K_D là X và vào cTIGIT (SEQ ID NO:2) hoặc mTIGIT (SEQ ID NO:3 hoặc 138) với K_D là $\leq 2X$. Theo một số khía cạnh, X là K_D bất kỳ được mô tả trong phần bộc lộ này. Theo một số khía cạnh, X là 0,01nM, 0,1nM, 1nM, 10nM, 20nM, 50nM, hoặc 100nM.

Theo một số phương án, tỷ lệ của $K_{D(hTIGIT)}$: $K_{D(cTIGIT)}$ đối với ABP được đề xuất trong bản mô tả này, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 4, được chọn lựa từ khoảng chừng $1,98 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $2,61 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $3,03 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $3,58 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $6,62 \times 10^{-3}$, khoảng chừng $1,98 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $5,37 \times 10^{-3}$, khoảng chừng $3,90 \times 10^{-3}$, khoảng chừng $6,22 \times 10^{-3}$, khoảng chừng $2,91 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $4,14 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $6,67 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $2,18 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $1,78 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $1,21 \times 10^{-1}$, hoặc khoảng chừng $3,03 \times 10^{-1}$. Theo một số phương án, tỷ lệ như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $3,90 \times 10^{-3}$ đến khoảng chừng $6,67 \times 10^{-1}$.

Theo một số phương án, tỷ lệ của $K_{D(hTIGIT)}$: $K_{D(cTIGIT)}$ đối với ABP được đề xuất trong bản mô tả này, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong phần Ví dụ, là khoảng chừng $3,87 \times 10^{-2}$.

Theo một số phương án, tỷ lệ của $K_{D(hTIGIT)}$: $K_{D(cTIGIT)}$ đối với ABP được đề xuất trong bản mô tả này, như được đo bằng MSD-SET như được nêu ra trong Ví dụ 4, được chọn lựa từ khoảng chừng $3,33 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $2,31 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $1,09 \times 10^{-1}$, khoảng chừng $1,07 \times 10^{-1}$, hoặc khoảng chừng $1,69 \times 10^{-1}$. Theo một số phương án, tỷ lệ như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $1,07 \times 10^{-1}$ M đến khoảng chừng $3,33 \times 10^{-1}$ M.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a là ít nhất khoảng chừng 10^4 $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, ABP có k_a là ít nhất khoảng chừng 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, ABP có k_a là ít nhất khoảng chừng 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, ABP có k_a là từ khoảng chừng 10^4 $M^{-1}\times sec^{-1}$ đến khoảng chừng 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, ABP có k_a là từ khoảng chừng 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$ đến khoảng chừng 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, k_a như vậy là ít nhất khoảng chừng 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, được chọn lựa từ khoảng chừng $3,2 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $7,0 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $7,7 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $1,6 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $2,0 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $1,3 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $1,5 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $1,1 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $4,5 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $7,5 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, khoảng chừng $8,9 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, hoặc khoảng chừng $1,4 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, k_a như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $3,2 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$ đến khoảng chừng $2,0 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, K_d như vậy là khoảng chừng $2,0 \times 10^6$ M trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $2,0 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, k_a như vậy là ít nhất khoảng chừng $2,0 \times 10^6$ $M^{-1}\times sec^{-1}$.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với cTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $7,9 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$. Theo một số phương án, k_a như vậy là ít nhất khoảng chừng $7,9 \times 10^5$ $M^{-1}\times sec^{-1}$.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có K_d là khoảng

chừng 10^{-5} sec^{-1} trở xuống. Theo một số phương án, ABP có K_d là khoảng chừng 10^{-4} sec^{-1} trở xuống. Theo một số phương án, ABP có K_d là khoảng chừng 10^{-3} sec^{-1} trở xuống. Theo một số phương án, ABP có K_d là từ khoảng chừng 10^{-2} sec^{-1} đến khoảng chừng 10^{-5} sec^{-1}. Theo một số phương án, ABP có K_d là từ khoảng chừng 10^{-2} sec^{-1} đến khoảng chừng 10^{-4} sec^{-1}. Theo một số phương án, ABP có K_d là từ khoảng chừng 10^{-3} sec^{-1} đến khoảng chừng 10^{-5} sec^{-1}.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_d, đối với hTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, được chọn lựa từ khoảng chừng $2,3 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $6,3 \times 10^{-5}$ sec^{-1}, khoảng chừng $1,4 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $8,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $3,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $2,4 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $6,6 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, khoảng chừng $5,9 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, hoặc khoảng chừng $5,0 \times 10^{-4}$ sec^{-1}. Theo một số phương án, K_d như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng $6,3 \times 10^{-5}$ sec^{-1} đến khoảng chừng $8,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}. Theo một số phương án, K_d như vậy là nhỏ hơn khoảng chừng $8,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có K_d đối với hTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}. Theo một số phương án, K_d như vậy là nhỏ hơn khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có K_d đối với cTIGIT, như được đo bằng ForteBio như được nêu ra trong Ví dụ 6, là khoảng chừng $4,6 \times 10^{-3}$ sec^{-1}. Theo một số phương án, K_d như vậy là nhỏ hơn khoảng chừng $4,6 \times 10^{-3}$ sec^{-1}.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,2 \times 10^5$ $M^{-1} \times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,3 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $7,1 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $7,0 \times 10^5$ $M^{-1} \times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $6,3 \times 10^{-5}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $8,1 \times 10^{-11}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $7,7 \times 10^5$ $M^{-1} \times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,4 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,9 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,6 \times 10^6$ M^{-}

$^{1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $8,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $5,6 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,0 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,4 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,3 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,8 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,5 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,4 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,6 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,1 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $6,6 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $5,8 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $4,5 \times 10^{5}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,5 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,1 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $7,5 \times 10^{5}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $5,9 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $8,1 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $8,9 \times 10^{5}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $4,6 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $1,4 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $5,0 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, và K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,6 \times 10^{-10}$ M. Theo một số phương án, k_a, K_d và K_D như vậy được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 6.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có k_a đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,0 \times 10^{6}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với hTIGIT là khoảng chừng $3,8 \times 10^{-4}$ sec^{-1}, K_D đối với hTIGIT là khoảng chừng $2,4 \times 10^{-10}$ M, k_a đối với cTIGIT là khoảng chừng $7,9 \times 10^{5}$ $M^{-1}\times sec^{-1}$, K_d đối với cTIGIT là khoảng chừng $4,6 \times 10^{-3}$ sec^{-1}, K_D đối với cTIGIT là khoảng chừng $6,2 \times 10^{-9}$ M, và K_D đối với mTIGIT (SEQ ID NO: 3) là lớn hơn khoảng chừng $7,0 \times 10^{-7}$ M. Theo một số phương án, k_a, K_d và K_D như vậy được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 6.

Theo một số phương án, K_D, k_a, và K_d được xác định bằng cách sử dụng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Theo một số khía cạnh, phép phân tích SPR sử dụng công cụ BIACORE®. Theo một số khía cạnh, kháng nguyên được làm bất động trên chip cảm biến sinh học dextran được carboxymetyl hóa (CM4 hoặc CM5) và được cho tiếp xúc với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Hằng số tốc độ kết hợp và hằng số tốc độ phân ly có thể được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm BIAevaluation® và mô hình liên kết Langmuir một-với-một. Theo một số khía cạnh, thử nghiệm được thực hiện ở 25°C. Theo một số khía cạnh, thử nghiệm được thực hiện ở 37°C.

Theo một số phương án, K_D, k_a, và K_d được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học (BLI). Có thể sử dụng phương pháp BLI thích hợp bất kỳ. Theo một số khía cạnh, phép phân tích BLI sử dụng công cụ FORTEBIO®. Theo một số khía cạnh, thiết bị cảm biến sinh học bắt Fc kháng IgG của người (AHC) được sử dụng để bắt các ABP lên trên bề mặt của thiết bị cảm biến. Kế tiếp là, quá trình kết hợp của ABP và kháng nguyên được theo dõi bằng cách cho ABP bất động tiếp xúc với các nồng độ khác nhau của TIGIT. Sau đó, mức phân ly của kháng nguyên và ABP được đo trong dung dịch đệm không có TIGIT. Hằng số tốc độ kết hợp và hằng số tốc độ phân ly được tính toán bằng cách sử dụng các cấu kiện động lực học của Phần mềm Phân tích FORTEBIO®. Theo một số khía cạnh, thử nghiệm được thực hiện ở 30°C.

Theo các phương án khác, K_D có thể được xác định bằng thử nghiệm liên kết kháng nguyên được đánh dấu phóng xạ, như được mô tả trong tài liệu: Chen et al. *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:865-881, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án khác, K_D có thể được xác định bằng cách sử dụng MSD-SET, như được mô tả trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{50}, như được đo bằng quá trình sản xuất IL-2 trong thử nghiệm đồng nuôi cấy Jurkat TIGIT của người như được mô tả trong Ví dụ 7, là khoảng chừng 0,22nM, khoảng chừng 0,31nM, khoảng chừng 0,33nM, khoảng chừng 0,34nM, khoảng chừng 0,25nM, khoảng chừng 0,24nM, khoảng chừng 0,11nM, khoảng chừng 0,06nM, khoảng chừng 0,14nM, khoảng chừng 0,16nM, khoảng chừng 1,40nM, khoảng chừng 0,71nM, khoảng chừng 0,21nM, khoảng chừng 1,11nM, khoảng chừng 0,13nM, khoảng chừng 0,20nM, khoảng chừng 0,68nM, hoặc khoảng chừng 0,61nM. Theo một số phương án, EC_{50} như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng 0,06nM đến khoảng chừng 1,40nM. Theo một số phương án, EC_{50} như vậy

là khoảng chừng 1,40nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{50}, như được đo bằng quá trình sản xuất IL-2 trong thử nghiệm đồng nuôi cấy Jurkat TIGIT của khỉ đuôi dài như được mô tả trong Ví dụ 7, là khoảng chừng 2,87nM. Theo một số phương án, EC_{50} như vậy là khoảng chừng 2,87nM trở xuống. Theo một số phương án, tỷ lệ của $EC_{50(cTIGIT)}$: $EC_{50(hTIGIT)}$ trong thử nghiệm như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng 2,05 đến khoảng chừng 47,8.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10}, như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 5,02nM đến khoảng chừng 18,86nM. Theo một số phương án, EC_{10} như vậy là khoảng chừng 18,86nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{50}, như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 12,60nM đến khoảng chừng 20,60nM. Theo một số phương án, EC_{50} như vậy là khoảng chừng 20,60nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{90}, như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 22,49nM đến khoảng chừng 31,59nM. Theo một số phương án, EC_{90} như vậy là khoảng chừng 31,59nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} trong khoảng là khoảng chừng 5,02nM đến khoảng chừng 18,86nM, EC_{50} trong khoảng là khoảng chừng 12,60nM đến khoảng chừng 20,60nM, và EC_{90} trong khoảng là khoảng chừng 22,49nM đến khoảng chừng 31,59nM, trong mỗi trường hợp như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 11,94nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 16,60nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 27,04nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả

trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 18,86nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 20,06nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 31,59nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 5,02nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 12,60nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 22,49nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng quá trình sản xuất TNF trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10}, như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các tế bào T CD4+ được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 0,37nM đến khoảng chừng 1,05nM. Theo một số phương án, EC_{10} như vậy là khoảng chừng 1,05nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{50}, như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các tế bào T CD4+ được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 0,94nM đến khoảng chừng 1,12nM. Theo một số phương án, EC_{50} như vậy là khoảng chừng 1,12nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{90}, như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các tế bào T CD4+ được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9, trong khoảng là khoảng chừng 1,04nM đến khoảng chừng 2,72nM. Theo một số phương án, EC_{90} như vậy là khoảng chừng 2,72nM trở xuống.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} trong khoảng là khoảng chừng 0,37nM đến khoảng chừng 1,05nM, EC_{50} trong khoảng là khoảng chừng 0,94nM đến khoảng chừng 1,12nM, và EC_{90} trong khoảng là khoảng chừng 1,04nM đến khoảng chừng 2,72nM, trong mỗi trường hợp như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 0,37nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 1,00nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 2,72nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 0,85nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 0,94nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 1,04nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 1,05nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 1,12nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 1,19nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có EC_{10} là khoảng chừng 0,75nM trở xuống, EC_{50} là khoảng chừng 1,02nM trở xuống, và EC_{90} là khoảng chừng 1,65nM trở xuống, trong mỗi trường hợp như được đo bằng mức sản xuất IFN-γ trong các PBMC được phân lập từ đối tượng cho là người và được điều trị như được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $5,24 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,64 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), hTIGIT với K_D là khoảng chừng $5,40 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,20 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,57 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,57 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,50 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,30 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,32 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $8,02 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), hTIGIT với K_D là khoảng chừng $8,10 \times 10^{-12}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,50 \times 10^{-1}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,46 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,69 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), hTIGIT với K_D là khoảng chừng $5,00 \times 10^{-12}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,50 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,96 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $8,98 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,90 \times 10^{-12}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,60 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,11 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,75 \times 10^{-8}$ M (như được xác định bằng ForteBio), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,54 \times 10^{-9}$ M, như được xác định bằng ForteBio theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,13 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,58 \times 10^{-8}$ M (như được xác định bằng ForteBio), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,83 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và cTIGIT với

K_D là khoảng chừng $9,35 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,71 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $6,55 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,10 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,47 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $8,14 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,50 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,35 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $6,57 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $5,60 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,44 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,00 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,23 \times 10^{-9}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,80 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $5,26 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $7,94 \times 10^{-8}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $2,10 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT

với K_D là khoảng chừng $3,78 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $7,04 \times 10^{-8}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $7,00 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,29 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio), cTIGIT với K_D là khoảng chừng $1,10 \times 10^{-7}$ M (như được xác định bằng ForteBio), và hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,10 \times 10^{-11}$ M (như được xác định bằng MSD-SET), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $4,48 \times 10^{-10}$ M (như được xác định bằng ForteBio) và cTIGIT với K_D là khoảng chừng $7,20 \times 10^{-8}$ M (như được xác định bằng ForteBio), trong mỗi trường hợp được xác định theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $3,00 \times 10^{-11}$ M, như được xác định bằng MSD-SET theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này liên kết hTIGIT với K_D là khoảng chừng $8,00 \times 10^{-11}$ M, như được xác định bằng MSD-SET theo các phương pháp được đề xuất trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,2nM, khoảng chừng 2,3nM, khoảng chừng 1,6nM, khoảng chừng 1,9nM, khoảng chừng 1,7nM, khoảng chừng 3,2nM, khoảng chừng 2,6nM, khoảng chừng 2,9nM, khoảng chừng 3,3nM, khoảng chừng 2nM, khoảng chừng 2,2nM, khoảng chừng 2,1nM, khoảng chừng 1,8nM, khoảng chừng 6,4nM, hoặc khoảng chừng 1nM. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng 1nM đến khoảng chừng 6,4nM. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy là khoảng chừng 6,4nM trở xuống. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy được xác định như được mô tả trong Ví dụ 5.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,4nM, khoảng chừng 1,3nM, khoảng chừng 1,2nM, khoảng chừng 1,6nM, khoảng chừng 2nM, khoảng chừng 1,2nM, khoảng chừng 1,1nM, khoảng chừng 1nM, khoảng chừng 1,8nM, khoảng chừng 1,9nM, khoảng

chừng 2nM, hoặc khoảng chừng 0,8nM. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy nằm trong khoảng từ khoảng chừng 0,8nM đến khoảng chừng 2nM. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy là khoảng chừng 2nM trở xuống. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy được xác định như được mô tả trong Ví dụ 5.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,2nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,4nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,3nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,3nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,6nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,9nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,6nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,7nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,4nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 3,2nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,4nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,6nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,9nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,9nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,1nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 3,3nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất

trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,7nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,1nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,8nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,6nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,6nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,2nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,1nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,1nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,3nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,6nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,9nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,8nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,9nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 6,4nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 2,3nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1,9nM. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này ức chế quá trình liên kết PVR vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 1nM và ức chế quá trình liên kết PVRL2 vào TIGIT với IC_{50} là khoảng chừng 0,8nM. Theo một số phương án, such IC_{50} là khoảng chừng 2nM trở xuống. Theo một số phương án, IC_{50} như vậy được xác định như được mô tả trong Ví dụ 5.

Các biến thể glycosyl hóa

Theo các phương án nhất định, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thay đổi để làm tăng, làm giảm hoặc loại bỏ mức độ mà nó được glycosyl hóa thành. Quá trình glycosyl hóa các polypeptit thường là "được liên kết N" hoặc "được liên kết O".

Quá trình glycosyl hóa "được liên kết N" được dùng để chỉ sự gắn kết gốc carbohydrat vào chuỗi bên của gốc asparagin. Các trình tự tripeptit asparagin-X-serin và

asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là các trình tự nhận biết dùng cho quá trình gắn kết bằng enzym gốc carbohydrat vào chuỗi bên asparagin. Vì vậy, sự có mặt của một trong hai trình tự tripeptit này trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm năng.

Quá trình glycosyl hóa "được liên kết O" được dùng để chỉ sự gắn kết một trong các đường N-axetylgalactosamin, galactoza, hoặc xyloza vào axit hydroxyamin, thông thường nhất là serin hoặc threonin, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng.

Việc bổ sung hoặc xóa bỏ các vị trí glycosyl hóa được liên kết N vào hoặc khỏi ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thực hiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho một hoặc nhiều trình tự trong số các trình tự tripeptit được mô tả trên đây được tạo ra hoặc được loại bỏ. Việc bổ sung hoặc xóa bỏ các vị trí glycosyl hóa được liên kết O có thể được thực hiện bằng việc bổ sung, xóa bỏ, hoặc thay thế một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin trong hoặc vào (tùy theo từng trường hợp) trình tự của ABP.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm motif glycosyl hóa mà khác với ABP có trong tự nhiên. Motif glycosyl hóa có trong tự nhiên thích hợp bất kỳ có thể được cải biến trong các ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Thuộc tính cấu trúc và thuộc tính glycosyl hóa của các globulin miễn dịch, ví dụ, thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được tóm tắt, ví dụ, trong tài liệu: Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm vùng Fc IgG1 có dạng cải biến đối với oligosacarit được gắn kết vào asparagin 297 (Asn 297). Các kháng thể IgG1 có trong tự nhiên được tạo ra bằng các tế bào động vật có vú thường bao gồm oligosacarit anten kép phân nhánh mà nhìn chung được gắn kết bằng sự liên kết N vào Asn 297 của miền C_{H2} của vùng Fc. Xem tài liệu: Wright et al., *TIBTECH*, 1997, 15:26-32, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Oligosacarit được gắn kết vào Asn 297 có thể bao gồm các carbohydrat khác nhau như manoza, N-axetyl glucosamin (GlcNAc), galactoza, và axit sialic, cũng như fucoza được gắn kết vào GlcNAc trong "thân" của cấu trúc oligosacarit anten kép.

Theo một số phương án, oligosacarit được gắn kết vào Asn 297 được cải biến để tạo ra các ABP có ADCC đã được thay đổi. Theo một số phương án, oligosacarit được thay

đổi để cải thiện ADCC. Theo một số phương án, oligosacarit được thay đổi để làm giảm ADCC.

Theo một số khía cạnh, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm miền IgG1 có hàm lượng fucoza giảm ở vị trí Asn 297 so với miền IgG1 có trong tự nhiên. Các miền Fc như vậy được biết là có ADCC được cải thiện. Xem tài liệu: Shields et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:26733-26740, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số khía cạnh, các ABP như vậy không bao gồm fucoza bất kỳ ở vị trí Asn 297. Lượng của fucoza có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, như được mô tả trong WO 2008/077546, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm oligosacarit chia đôi, như oligosacarit anten kép được gắn kết vào vùng Fc của ABP mà bị chia đôi bởi GlcNAc. Các biến thể ABP như vậy có thể có mức fucosyl hóa giảm và/hoặc chức năng ADCC được cải thiện. Các ví dụ về biến thể ABP như vậy được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: WO 2003/011878; U.S. Pat. No. 6,602,684; và U.S. Pat. Pub. No. 2005/0123546; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các biến thể glycosyl hóa có tính minh họa khác mà có thể được sáp nhập vào các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: các U.S. Pat. Pub. No. 2003/0157108, 2004/0093621, 2003/0157108, 2003/0115614, 2002/0164328, 2004/0093621, 2004/0132140, 2004/0110704, 2004/0110282, 2004/0109865; Quốc tế Pat. Pub. Nos. 2000/61739, 2001/29246, 2003/085119, 2003/084570, 2005/035586, 2005/035778; 2005/053742, 2002/031140; Okazaki et al., *J. Mol. Biol.*, 2004, 336:1239-1249; và Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm vùng Fc có ít nhất một gốc galactoza trong oligosacarit được gắn kết vào vùng Fc. Các biến thể ABP như vậy có thể có chức năng CDC được cải thiện. Các ví dụ về biến thể ABP như vậy được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: WO 1997/30087; WO 1998/58964; và WO 1999/22764; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ về dòng tế bào có khả năng sản xuất các ABP được khử fucosyl bao gồm các tế bào CHO Lec13, tế bào này thiếu hụt về khả năng fucosyl hóa protein (xem tài liệu: Ripka et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, 249:533-545; U.S. Pat. Pub. No.

2003/0157108; WO 2004/056312; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), và các dòng tế bào khuyết thiếu, như tế bào CHO khuyết thiếu gen alpha-1,6-fucosyltransferaza hoặc tế bào CHO khuyết thiếu FUT8 (xem tài liệu: Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622; Kanda et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 2006, 94:680-688; và WO 2003/085107; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này là ABP không được glycosyl hóa. ABP không được glycosyl hóa có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, ABP không được glycosyl hóa được tạo ra bằng cách cải biến ABP để loại bỏ tất cả các vị trí glycosyl hóa. Theo một số khía cạnh, các vị trí glycosyl hóa chỉ được loại bỏ khỏi vùng Fc của ABP. Theo một số khía cạnh, ABP không được glycosyl hóa được tạo ra bằng cách biểu hiện ABP ở sinh vật mà không có khả năng về quá trình glycosyl hóa, như *E. coli*, hoặc bằng cách biểu hiện ABP trong hỗn hợp phản ứng không có tế bào.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này có vùng hằng định có chức năng tác động giảm so với kháng thể IgG1 nguyên thể. Theo một số phương án, ái lực của vùng hằng định của vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này đối với thụ thể Fc là nhỏ hơn ái lực của vùng hằng định IgG1 nguyên thể đối với thụ thể Fc như vậy.

Các biến thể trình tự axit amin vùng Fc

Theo các phương án nhất định, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế, chèn, hoặc xóa bỏ axit amin so với vùng Fc có trong tự nhiên. Theo một số khía cạnh, các dạng thay thế, chèn hoặc xóa bỏ như vậy đem lại các ABP có tính ổn định, glycosyl hóa, hoặc các đặc điểm khác được thay đổi. Theo một số khía cạnh, các dạng thay thế, chèn hoặc xóa bỏ như vậy đem lại các ABP không được glycosyl hóa.

Theo một số khía cạnh, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này được cải biến để đem lại ABP có ái lực được thay đổi đối với thụ thể Fc, hoặc ABP mà trơ về mặt miễn dịch học hơn. Theo một số phương án, các biến thể ABP được đề xuất trong bản mô tả này sở hữu một số, nhưng không phải tất cả, các chức năng tác động. Các ABP như vậy có thể là hữu ích, ví dụ, khi thời gian bán hủy của ABP là quan trọng *in vivo*, nhưng

khi các chức năng tác động nhất định (ví dụ, sự hoạt hóa bổ thể và ADCC) là không cần thiết hoặc có hại.

Theo một số phương án, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là vùng Fc IgG4 của người bao gồm một hoặc nhiều đột biến trong số các đột biến làm ổn định bản lề S228P và L235E. Xem tài liệu: Aalberse et al., *Immunology*, 2002, 105:9-19, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, vùng Fc IgG4 bao gồm một hoặc nhiều đột biến trong số các đột biến sau đây: E233P, F234V, và L235A. Xem tài liệu: Armour et al., *Mol. Immunol.*, 2003, 40:585-593, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, vùng Fc IgG4 bao gồm dạng xóa bỏ ở vị trí G236.

Theo một số phương án, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là vùng Fc IgG1 của người bao gồm một hoặc nhiều đột biến để làm giảm khả năng liên kết thụ thể Fc. Theo một số khía cạnh, một hoặc nhiều đột biến này là ở các gốc được chọn lựa từ S228 (ví dụ, S228A), L234 (ví dụ, L234A), L235 (ví dụ, L235A), D265 (ví dụ, D265A), và N297 (ví dụ, N297A). Theo một số khía cạnh, ABP bao gồm đột biến PVA236. PVA236 có nghĩa là trình tự axit amin ELLG, từ vị trí axit amin 233 đến 236 của IgG1 hoặc EFLG của IgG4, được thay thế bằng PVA. Xem tài liệu: U.S. Pat. No. 9,150,641, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này được cải biến như được mô tả trong tài liệu: Armour et al., *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624; WO 1999/058572; và/hoặc U.K. Pat. App. No. 98099518; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này là vùng Fc IgG2 của người bao gồm một hoặc nhiều đột biến trong số các đột biến A330S và P331S.

Theo một số phương án, vùng Fc của ABP được đề xuất trong bản mô tả này có dạng thay thế axit amin ở một hoặc nhiều vị trí được chọn lựa từ 238, 265, 269, 270, 297, 327 và 329. Xem tài liệu: U.S. Pat. No. 6,737,056, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các thể đột biến Fc như vậy bao gồm các thể đột biến Fc có các dạng thay thế ở hai hoặc nhiều vị trí hơn nữa trong số các vị trí axit amin 265, 269, 270, 297 và 327, bao gồm cả cái gọi là thể đột biến Fc "DANA" có sự thay thế các gốc 265 và 297 bằng alanin. Xem tài liệu: U.S. Pat. No. 7,332,581, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo

một số phương án, ABP bao gồm alanin ở vị trí axit amin 265. Theo một số phương án, ABP bao gồm alanin ở vị trí axit amin 297.

Theo các phương án nhất định, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin mà cải thiện ADCC, như dạng thay thế ở một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí 298, 333, và 334 của vùng Fc. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin ở các vị trí 239, 332, và 330, như được mô tả trong tài liệu: Lazar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006,103:4005-4010, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều dạng thay đổi mà cải thiện hoặc giảm bớt khả năng liên kết C1q và/hoặc CDC. Xem tài liệu: U.S. Pat. No. 6,194,551; WO 99/51642; và Idusogie et al., *J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều dạng thay đổi để làm tăng thời gian bán hủy. Các ABP có thời gian bán hủy tăng và khả năng liên kết vào thụ thể Fc sơ sinh (FcRn) được cải thiện được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Hinton et al., *J. Immunol.*, 2006, 176:346-356; và U.S. Pat. Pub. No. 2005/0014934; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các biến thể Fc như vậy bao gồm những loại có các dạng thay thế ở một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc: 238, 250, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 314, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428, và 434 của IgG.

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều biến thể vùng Fc như được mô tả trong các U.S. Pat. No. 7,371,826 5,648,260, và 5,624,821; Duncan and Winter, *Nature*, 1988, 322:738-740; và WO 94/29351; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Pyroglutamat

Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cả glutamat (E) và glutamin (Q) ở các đầu tận cùng N của các protein tái tổ hợp có thể vòng hóa một cách tự phát để tạo pyroglutamat (pE) *in vitro* và *in vivo*. Xem tài liệu: Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286:11211-11217, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm

trình tự polypeptit có gốc pE ở vị trí đầu tận cùng N. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự polypeptit mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ Q thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự polypeptit mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ E thành pE.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm các trình tự V_H có gốc pE ở vị trí đầu tận cùng N. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự V_H mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ Q thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bao gồm trình tự V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, trong đó gốc Q đầu tận cùng N đã được chuyển hóa thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là chế phẩm bao gồm ABP, trong đó ABP bao gồm V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, mà trong đó ít nhất khoảng chừng 20%, ít nhất khoảng chừng 40%, ít nhất khoảng chừng 60%, ít nhất khoảng chừng 80%, ít nhất khoảng chừng 90%, ít nhất khoảng chừng 95%, hoặc ít nhất khoảng chừng 99% các gốc đầu tận cùng N của V_H như vậy trong chế phẩm như vậy đã được chuyển hóa từ Q thành pE.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự V_L có gốc pE ở vị trí đầu tận cùng N. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự V_L mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ E thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bao gồm trình tự V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, trong đó gốc E đầu tận cùng N đã được chuyển hóa thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là chế phẩm bao gồm ABP, trong đó ABP bao gồm V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, mà trong đó ít nhất khoảng chừng 20%, ít nhất khoảng chừng 40%, ít nhất khoảng chừng 60%, ít nhất khoảng chừng 80%, ít nhất khoảng chừng 90%, ít nhất khoảng chừng 95%, hoặc ít nhất khoảng chừng 99% các gốc đầu tận cùng N của V_L như vậy trong chế phẩm như vậy đã được chuyển hóa từ E thành pE.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự chuỗi nặng có gốc pE ở vị trí đầu tận cùng N. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự chuỗi nặng mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ Q thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bao gồm trình tự chuỗi nặng được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 79,

80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 hoặc 124, trong đó gốc Q đầu tận cùng N đã được chuyển hóa thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là chế phẩm bao gồm ABP, trong đó ABP bao gồm chuỗi nặng được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 hoặc 124, mà trong đó ít nhất khoảng chừng 20%, ít nhất khoảng chừng 40%, ít nhất khoảng chừng 60%, ít nhất khoảng chừng 80%, ít nhất khoảng chừng 90%, ít nhất khoảng chừng 95%, hoặc ít nhất khoảng chừng 99% các gốc đầu tận cùng N của chuỗi nặng như vậy trong chế phẩm như vậy đã được chuyển hóa từ Q thành pE.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự chuỗi nhẹ có gốc pE ở vị trí đầu tận cùng N. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP bao gồm trình tự chuỗi nhẹ mà trong đó gốc đầu tận cùng N đã được chuyển hóa từ E thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là ABP bao gồm trình tự chuỗi nhẹ được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 81, 92, 107 hoặc 120, trong đó gốc E đầu tận cùng N đã được chuyển hóa thành pE. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là chế phẩm bao gồm ABP, trong đó ABP bao gồm chuỗi nhẹ được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 81, 92, 107 hoặc 120, mà trong đó ít nhất khoảng chừng 20%, ít nhất khoảng chừng 40%, ít nhất khoảng chừng 60%, ít nhất khoảng chừng 80%, ít nhất khoảng chừng 90%, ít nhất khoảng chừng 95%, hoặc ít nhất khoảng chừng 99% các gốc đầu tận cùng N của chuỗi nhẹ như vậy trong chế phẩm như vậy đã được chuyển hóa từ E thành pE.

Các biến thể protein liên kết kháng nguyên được xử lý công nghệ bằng xystein

Theo các phương án nhất định, được đề xuất trong bản mô tả này là các ABP được xử lý công nghệ bằng xystein, còn được gọi là "thioMAb", mà trong đó một hoặc nhiều gốc của ABP được thế bằng gốc xystein. Theo các phương án cụ thể, các gốc được thế xảy ra ở các vị trí có thể tiếp cận được bằng dung môi của ABP. Bằng cách thay thế các gốc như vậy bằng xystein, các nhóm thiol có tính phản ứng được đưa vào ở các vị trí có thể tiếp cận được bằng dung môi của ABP và có thể được sử dụng để tiếp hợp ABP vào các gốc khác, như các gốc thuốc hoặc các gốc thuốc-gốc liên kết, ví dụ, để tạo ra thể tiếp hợp miễn dịch.

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều gốc bất kỳ trong số các gốc sau đây có thể được thế bằng xystein: V205 của chuỗi nhẹ; A118 của vùng Fc của chuỗi nặng; và S400 của vùng Fc của chuỗi nặng. Các ABP được xử lý công nghệ bằng xystein có thể được tạo ra như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: U.S. Pat. No. 7,521,541, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Thể tiếp hợp miễn dịch

Các thể tiếp hợp polyme-protein liên kết kháng nguyên

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này được tạo dẫn xuất bằng quá trình tiếp hợp với polyme. Polyme thích hợp bất kỳ có thể được tiếp hợp với ABP.

Theo một số phương án, polyme này là polyme tan được trong nước. Các ví dụ có tính minh họa về polyme tan được trong nước bao gồm polyetylen glycol (PEG), các copolyme của etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrolidon, poly-1,3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, copolyme etylen/anhydrit maleic, axit polyamin (các homopolyme hoặc copolyme ngẫu nhiên), poly(n-vinyl pyrolidon)-co-polyetylen glycol, các homopolyme propropylen glycol, các co-polyme polypropylen oxit/etylen oxit, các polyol được polyoxyetyl hóa (ví dụ, glyxerol), rượu polyvinyl, và các hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, polyetylen glycol propionaldehyt có thể là hữu ích cho các mục đích sản xuất do tính ổn định của nó trong nước.

Polyme này có thể có trọng lượng phân tử bất kỳ, và có thể là phân nhánh hoặc không phân nhánh. Số polyme được gắn kết vào mỗi ABP có thể thay đổi, và nếu nhiều polyme được gắn kết, thì chúng có thể là cùng một polyme hoặc các polyme khác nhau. Nhìn chung, số và/hoặc loại polyme được sử dụng cho quá trình tạo dẫn xuất có thể được xác định dựa trên các cân nhắc bao gồm cả các thuộc tính hoặc chức năng cụ thể của ABP cần được cải thiện và cách sử dụng được dự định của ABP.

Các thể tiếp hợp thuốc-protein liên kết kháng nguyên

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được tiếp hợp vào một hoặc nhiều tác nhân trị liệu. Tác nhân trị liệu thích hợp bất kỳ có thể được tiếp hợp với ABP. Các tác nhân trị liệu làm ví dụ bao gồm xytokin, chemokin, và các chất khác mà kích thích một hoạt tính tế bào T mong muốn, như OX40L, 4-1BBL, TNF-alpha (như

được sử dụng trong bản mô tả này, "TNF"), IL-2, dạng dung hợp IL-15, CXCL9, CXCL10, bẫy IL-10, bẫy IL-27, và bẫy IL-35. Các bẫy xytokin và cách sử dụng của chúng thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Economides et al., *Nature Medicine*, 2003, 9:47-52, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tạo ra các protein liên kết kháng nguyên TIGIT

Điều chế kháng nguyên TIGIT

Kháng nguyên TIGIT được sử dụng cho việc phân lập các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể là TIGIT nguyên vẹn hoặc một đoạn của TIGIT. Kháng nguyên TIGIT có thể là, ví dụ, dưới dạng protein được phân lập hoặc protein được biểu hiện trên bề mặt của tế bào.

Theo một số phương án, kháng nguyên TIGIT là biến thể không có trong tự nhiên của TIGIT, như protein TIGIT có trình tự axit amin hoặc dạng cải biến sau dịch mã mà không xuất hiện trong tự nhiên.

Theo một số phương án, kháng nguyên TIGITđược cắt cụt bằng việc loại bỏ, ví dụ, các trình tự trải dài qua màng hoặc nội bào, hoặc trình tự tín hiệu. Theo một số phương án, kháng nguyên TIGIT được dung hợp ở đầu tận cùng C của nó vào miền Fc IgG1 của người hoặc thẻ polyhistidin.

Các phương pháp tạo ra kháng thể đơn dòng

Có thể thu được các kháng thể đơn dòng, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp tế bào lai được mô tả lần đầu tiên bởi Kohler et al., *Nature*, 1975, 256:495-497 (được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), và/hoặc bằng các phương pháp ADN tái tổ hợp (ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 4,816,567, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Cũng có thể thu được các kháng thể đơn dòng, ví dụ, bằng cách sử dụng các thư viện dựa trên nấm men hoặc thể thực khuẩn. Ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 8,258,082 và 8,691,730, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Trong phương pháp tế bào lai, chuột hoặc động vật chủ thích hợp khác được gây miễn dịch để tạo ra các bạch huyết bào mà sản xuất hoặc có khả năng sản xuất các kháng thể mà sẽ liên kết đặc hiệu vào protein được sử dụng cho quá trình gây miễn dịch. Theo cách khác, các bạch huyết bào có thể được gây miễn dịch *in vitro*. Sau đó, các bạch huyết bào được dung hợp với các tế bào u tủy bằng cách sử dụng một chất dung hợp thích hợp,

như polyetylen glycol, để tạo thành tế bào lai. Xem tài liệu: Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các tế bào lai được ươm và được làm tăng trưởng trong môi trường nuôi cấy thích hợp mà chứa một hoặc nhiều chất mà ức chế quá trình tăng trưởng hoặc sống sót của các tế bào u tủy mẹ, không được dung hợp. Ví dụ, nếu các tế bào u tủy mẹ thiếu enzym hypoxantin guanin phosphoribosyl transferaza (HGPRT hoặc HPRT), thì môi trường nuôi cấy dùng cho tế bào lai thường bao gồm hypoxantin, aminopterin, và thymidin (môi trường HAT), các chất này phòng ngừa sự tăng trưởng của các tế bào thiếu hụt HGPRT.

Các tế bào u tủy hữu ích là những loại mà dung hợp một cách có hiệu quả, hỗ trợ quá trình sản xuất ở mức cao ổn định của kháng thể bằng các tế bào sản xuất kháng thể được chọn lựa, và là các điều kiện môi trường nhạy cảm, như sự có mặt hoặc sự thiếu vắng của môi trường HAT. Trong số này, các dòng tế bào u tủy được ưu tiên là các dòng u tủy của chuột, như những loại được tạo ra từ các khối u của chuột MOP-21 và MC-11 (sẵn có từ Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA), và các tế bào SP-2 hoặc X63-Ag8-653 (sẵn có từ American Type Culture Collection, Rockville, MD). Dòng tế bào u tủy của người và dòng tế bào dị u tủy của người-chuột cũng đã được mô tả đối với việc sản xuất các kháng thể đơn dòng của người. Ví dụ, xem tài liệu: Kozbor, *J. Immunol.*, 1984, 133:3001, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Sau khi nhận diện các tế bào lai mà sản xuất các kháng thể có tính đặc hiệu, ái lực, và/hoặc hoạt tính sinh học mong muốn, các dòng vô tính đã được chọn lựa có thể được tái tạo dòng vô tính bằng các quy trình pha loãng giới hạn và được làm tăng trưởng bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Xem tài liệu: Goding, trên đây. Các môi trường nuôi cấy thích hợp dùng cho mục đích này bao gồm, ví dụ, môi trường D-MEM hoặc RPMI-1640. Ngoài ra, các tế bào lai có thể được làm tăng trưởng *in vivo* ở dạng khối u cổ trướng ở động vật.

ADN mã hóa các kháng thể đơn dòng có thể được phân lập và được giải trình tự một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng liên kết đặc hiệu vào gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các kháng thể đơn dòng). Vì vậy, các tế bào lai có thể đóng vai trò là nguồn hữu ích của ADN mã hóa các kháng thể có các thuộc tính mong muốn. Một khi được phân lập, ADN có thể được đặt vào các vật truyền biểu hiện, mà sau đó, phần này được chuyển nhiễm vào các tế bào chủ như vi khuẩn (ví dụ, *E. coli*), nấm men (ví dụ, *Saccharomyces*

hoặc *Pichia sp.*), các tế bào COS, các tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), hoặc các tế bào u tủy mà không sản xuất kháng thể, để sản xuất các kháng thể đơn dòng.

Các phương pháp tạo ra kháng thể thể khảm

Các phương pháp có tính minh họa tạo ra các kháng thể thể khảm được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: U.S. Pat. No. 4,816,567; và Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, kháng thể thể khảm được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp để kết hợp vùng biến đổi không phải của người (ví dụ, vùng biến đổi được tạo ra từ chuột nhắt, chuột cống, chuột túi má, thỏ, hoặc động vật linh trưởng không phải người, như khỉ) với vùng hằng định của người.

Các phương pháp tạo ra kháng thể được nhân tính hóa

Các kháng thể được nhân tính hóa có thể được tạo ra bằng cách thay hầu hết, hoặc tất cả, các phần cấu trúc của kháng thể đơn dòng không phải của người bằng các trình tự kháng thể của người tương ứng. Vì vậy, phân tử lai được tạo ra mà trong đó chỉ có CDR hoặc phần biến đổi đặc hiệu với kháng nguyên, được cấu tạo từ trình tự không phải của người. Các phương pháp để thu được các kháng thể được nhân tính hóa bao gồm những loại được mô tả trong tài liệu, ví dụ, Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299; Rader et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033; và các U.S. Patent No. 5,585,089, 5,693,761, 5,693,762, và 6,180,370; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tạo ra kháng thể của người

Có thể tạo ra các kháng thể của người bằng một loạt kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng các động vật chuyển gen (ví dụ, các con chuột được nhân tính hóa). Ví dụ, xem tài liệu: Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551; Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255-258; Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33; và các U.S. Patent No. 5,591,669, 5,589,369 và 5,545,807; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Cũng có thể tạo ra các kháng thể của người từ các thư viện thể hiện thể thực khuẩn (ví dụ, xem tài liệu: Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597; và các U.S. Pat. No. 5,565,332 và 5,573,905; mỗi tài liệu trong số các tài liệu

này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Cũng có thể tạo ra các kháng thể của người bằng các tế bào B được hoạt hóa *in vitro* (ví dụ, xem tài liệu: các U.S. Patent. No. 5,567,610 và 5,229,275, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Cũng có thể tạo ra các kháng thể của người từ các thư viện dựa trên nấm men (ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 8,691,730, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Các phương pháp tạo ra đoạn kháng thể

Có thể tạo ra các đoạn kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm cả các phương pháp có tính minh họa được mô tả trong bản mô tả này hoặc những loại đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp thích hợp bao gồm các kỹ thuật tái tổ hợp và quá trình phân giải bằng thủy phân protein các kháng thể nguyên. Các phương pháp có tính minh họa tạo ra các đoạn kháng thể được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Hudson et al., *Nat. Med.*, 2003, 9:129-134, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể scFv được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Plückthun, trong *Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); WO 93/16185; và các U.S. Pat. No. 5,571,894 và 5,587,458; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tạo ra khung đỡ thay thế khác

Có thể tạo ra các khung đỡ thay thế khác được đề xuất trong bản mô tả này bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm cả các phương pháp có tính minh họa được mô tả trong bản mô tả này hoặc những loại đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các phương pháp điều chế Adnectin™ được mô tả trong tài liệu: Emanuel et al., *mAbs*, 2011, 3:38-48, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế iMab được mô tả trong tài liệu: U.S. Pat. Pub. No. 2003/0215914, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế Anticalin® được mô tả trong tài liệu: Vogt and Skerra, *Chem. Biochem.*, 2004, 5:191-199, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế các miền Kunitz được mô tả trong tài liệu: Wagner et al., *Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, 1992, 186:118-1145, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế aptamer peptit thioredoxin được đề xuất trong tài liệu: Geyer and Brent, *Meth. Enzymol.*, 2000, 328:171-208, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách

viện dẫn. Các phương pháp điều chế các ái lực thể được đề xuất trong tài liệu: Fernandez, *Curr. Opinion in Biotech.*, 2004, 15:364-373, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế DARPin được đề xuất trong tài liệu: Zahnd et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 369:1015-1028, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế Affilin được đề xuất trong tài liệu: Ebersbach et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 372:172-185, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế Tetranectin được đề xuất trong tài liệu: Graversen et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:37390-37396, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế Avimer được đề xuất trong tài liệu: Silverman et al., *Nature Biotech.*, 2005, 23:1556-1561, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế Fynomer được đề xuất trong tài liệu: Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Thông tin khác nữa về các khung đỡ thay thế khác được đề xuất trong tài liệu: Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; và Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tạo ra các ABP đa đặc hiệu

Có thể tạo ra các ABP đa đặc hiệu được đề xuất trong bản mô tả này bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm cả các phương pháp có tính minh họa được mô tả trong bản mô tả này hoặc những loại đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp tạo ra các kháng thể chuỗi nhẹ thông thường được mô tả trong tài liệu: Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể song đặc hiệu có hóa trị bốn được mô tả trong tài liệu: Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các globulin miễn dịch lai được mô tả trong tài liệu: Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540; và Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các globulin miễn dịch có dạng cải biến chốt-vào-lỗ được mô tả trong tài liệu: U.S. Pat. No. 5,731,168, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các globulin miễn dịch có các dạng cải biến tĩnh điện được đề xuất trong tài liệu: WO 2009/089004, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể chuỗi đơn song đặc hiệu được mô tả

trong tài liệu: Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659; và Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể chuỗi đơn, mà chiều dài gốc liên kết của chúng có thể được thay đổi, được mô tả trong tài liệu: các U.S. Pat. No. 4,946,778 và 5,132,405, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các song thể được mô tả trong tài liệu: Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các tam thể và các tứ thể được mô tả trong tài liệu: Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra dẫn xuất F(ab')3 tam đặc hiệu được mô tả trong tài liệu: Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể được liên kết ngang được mô tả trong tài liệu: U.S. Patent No. 4,676,980; Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83; Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631; và EP 0453082; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các miền liên kết kháng nguyên được lắp ráp bằng các khóa kéo leuxin được mô tả trong tài liệu: Kostelny et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các ABP thông qua phương pháp DNL được mô tả trong tài liệu: các U.S. Pat. No. 7,521,056; 7,550,143; 7,534,866; và 7,527,787; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các dạng lai của phân tử kháng thể và phân tử không phải kháng thể được mô tả trong tài liệu: WO 93/08829, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn, đối với các ví dụ về các ABP như vậy. Các phương pháp tạo ra các kháng thể DAF được mô tả trong tài liệu: U.S. Pat. Pub. No. 2008/0069820, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các ABP thông qua quá trình khử và oxy hóa được mô tả trong tài liệu: Carlring et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra DVD-Ig™ được mô tả trong tài liệu: U.S. Pat. No. 7,612,181, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra DART™ được mô tả trong tài liệu: Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các DuoBody® được mô tả trong tài liệu: Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150; Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972; và Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này

được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể bao gồm scFv được dung hợp vào đầu tận cùng C của C_{H3} từ IgG được mô tả trong tài liệu: Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể mà trong đó phân tử Fab được gắn kết vào vùng hằng định của globulin miễn dịch được mô tả trong tài liệu: Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các CovX-Body được mô tả trong tài liệu: Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể Fcab được mô tả trong tài liệu: Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các kháng thể TandAb® được mô tả trong tài liệu: Kipriyanov et al., *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56 và Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các Fab nối tiếp được mô tả trong tài liệu: WO 2015/103072, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo ra các Zybody™ được mô tả trong tài liệu: LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp tạo ra biến thể

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này là biến thể được làm trưởng thành về ái lực của ABP mẹ, chất này có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách sử dụng các kỹ thuật làm trưởng thành ái lực dựa trên sự thể hiện thể thực khuẩn. Nói một cách vắn gọn, một hoặc nhiều gốc CDR có thể được gây đột biến và các ABP biến thể, hoặc các phần của chúng, được thể hiện trên thể thực khuẩn và được sàng lọc về ái lực. Có thể tạo ra các dạng thay đổi như vậy ở "các điểm nóng" CDR, hoặc các gốc được mã hóa bởi các codon mà trải qua đột biến ở tần suất cao trong suốt quy trình làm trưởng thành tế bào cơ thể (xem tài liệu: Chowdhury, *Methods Mol. Biol.*, 2008, 207:179-196, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), và/hoặc các gốc mà tiếp xúc kháng nguyên.

Có thể sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ để đưa dạng biến đổi vào (các) trình tự polynucleotit mã hóa ABP, bao gồm cả kỹ thuật PCR tạo lỗi ngẫu nhiên, xáo trộn chuỗi, và gây đột biến hướng oligonucleotit như gây đột biến hướng trinucleotit (TRIM). Theo một số khía cạnh, một vài gốc CDR (ví dụ, 4-6 gốc một lần) được lấy ngẫu nhiên. Các gốc CDR liên can đến khả năng liên kết kháng nguyên có thể được nhận diện một cách cụ thể, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp gây đột biến nhờ quét vào alanin hoặc lập mô hình.

Cụ thể, CDR-H3 và CDR-L3 thường được hướng đích để gây đột biến.

Việc đưa độ đa dạng vào các vùng biến đổi và/hoặc các CDR có thể được sử dụng để sản xuất thư viện thứ cấp. Sau đó, thư viện thứ cấp được sàng lọc để nhận diện các biến thể ABP có ái lực được cải thiện. Quá trình làm trưởng thành ái lực bằng cách kiến tạo và tái chọn lựa từ các thư viện thứ cấp đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các vật truyền, tế bào chủ, và phương pháp tái tổ hợp

Cũng được đề xuất là các axit nucleic được phân lập mã hóa các ABP TIGIT, các vật truyền bao gồm các axit nucleic, và các tế bào chủ bao gồm các vật truyền và các axit nucleic, cũng như các kỹ thuật tái tổ hợp dùng cho việc sản xuất các ABP.

Đối với quá trình sản xuất tái tổ hợp ABP, (các) axit nucleic mã hóa nó có thể được phân lập và được chèn vào vật truyền có thể sao chép được dùng cho quá trình tạo dòng vô tính (tức là, khuếch đại ADN) hoặc biểu hiện thêm. Theo một số khía cạnh, có thể tạo ra axit nucleic bằng phương pháp tái tổ hợp tương đồng, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: U.S. Patent No. 5,204,244, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Nhiều vật truyền khác nhau thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp phần vật truyền nhìn chung bao gồm một hoặc nhiều hợp phần trong số các hợp phần sau đây: trình tự tín hiệu, điểm khởi đầu sao chép, một hoặc nhiều gen đánh dấu, trình tự tăng cường, gen khởi đầu, và trình tự kết thúc phiên mã, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: U.S. Patent No. 5,534,615, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ có tính minh họa về tế bào chủ thích hợp được đề xuất dưới đây. Các tế bào chủ này không được dự định là làm giới hạn, và tế bào chủ thích hợp khác bất kỳ có thể được sử dụng để sản xuất các ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Các tế bào chủ thích hợp bao gồm tế bào nhân sơ (ví dụ, vi khuẩn), tế bào nhân thực bậc thấp (ví dụ, nấm men), hoặc tế bào nhân thực bậc cao bất kỳ (ví dụ, động vật có vú). Các sinh vật nhân sơ thích hợp bao gồm vi khuẩn thật, như sinh vật Gram âm hoặc sinh vật Gram dương, ví dụ, Enterobacteriaceae như *Escherichia* (*E. coli*), *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* (*S. typhimurium*), *Serratia* (*S. marcescans*), *Shigella*, *Bacilli* (*B. subtilis* và *B. licheniformis*), *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*), và *Streptomyces*. Một vật chủ tạo dòng vô tính *E. coli* hữu ích là *E. coli* 294, mặc dù các chủng khác như *E. coli* B, *E. coli* X1776, và *E. coli* W3110 thì cũng thích hợp.

Ngoài các sinh vật nhân sơ ra, các vi sinh vật nhân thực như nấm sợi hoặc nấm men cũng là các vật chủ tạo dòng vô tính hoặc biểu hiện thích hợp dùng cho các vật truyền mã hóa ABP TIGIT. *Saccharomyces cerevisiae*, hoặc nấm men bánh mì thông thường, là vi sinh vật chủ nhân thực bậc thấp thường được sử dụng. Tuy nhiên, một số chi, loài và chủng khác là sẵn có và hữu ích, như *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. fragilis, K. bulgaricus K. wickeramii*, *K. waltii*, *K. drosophilarum*, *K. thermotolerans*, và *K. marxianus*), *Yarrowia*, *Pichia pastoris*, *Candida* (*C. albicans*), *Trichoderma reesia*, *Neurospora crassa*, *Schwanniomyces* (*S. occidentalis*), và nấm sợi như, ví dụ, *Penicillium*, *Tolypocladium*, và *Aspergillus* (*A. nidulans* và *A. niger*).

Các tế bào chủ động vật có vú hữu ích bao gồm tế bào COS-7, tế bào HEK293; tế bào thận chuột túi má sơ sinh (BHK); tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO); tế bào Sertoli của chuột; tế bào thận của khỉ xanh Châu Phi (VERO-76), và các tế bào tương tự.

Các tế bào chủ được sử dụng để sản xuất ABP TIGIT theo sáng chế này có thể được nuôi cấy trong một loạt môi trường. Các môi trường có bán trên thị trường như, ví dụ, F10 của Ham, Môi trường Thiết yếu Tối thiểu (MEM), RPMI-1640, và Môi trường Eagle được Dulbecco cải biến (DMEM) là thích hợp cho việc nuôi cấy các tế bào chủ. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng môi trường bất kỳ trong số các môi trường được mô tả trong tài liệu: Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255; và các U.S. Patent No. 4,767,704, 4,657,866, 4,927,762, 4,560,655, và 5,122,469; hoặc WO 90/03430 và WO 87/00195. Mỗi tài liệu trong số các tài liệu tham chiếu trên đây được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Môi trường bất kỳ trong số các môi trường nuôi cấy này có thể được bổ sung khi cần thiết bằng các hormon và/hoặc các yếu tố tăng trưởng khác (như insulin, transferin, hoặc yếu tố tăng trưởng biểu bì), các muối (như natri clorua, canxi, magie, và phosphat), các dung dịch đệm (như HEPES), các nucleotit (như adenosin và thymidin), kháng sinh, các yếu tố vi lượng (được xác định là hợp chất vô cơ thường có mặt ở các mức nồng độ cuối trong khoảng micromol), và glucoza hoặc nguồn năng lượng tương đương. Các phần bổ sung cần thiết bất kỳ khác cũng có thể được lấy vào ở các mức nồng độ thích hợp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Các điều kiện nuôi cấy, như nhiệt độ, độ pH, và các yếu tố tương tự, là những điều kiện đã được sử dụng trước với tế bào chủ được chọn lựa cho quá trình biểu hiện, và sẽ

sáng tỏ đối với chuyên gia có trình độ trung bình.

Khi sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp, ABP có thể được sản xuất theo kiểu nội bào, trong không gian chu chất, hoặc được tiết một cách trực tiếp vào môi trường. Nếu ABP được sản xuất theo kiểu nội bào, trong vai trò là bước thứ nhất, thì mảnh vỡ dạng hạt, hoặc các tế bào chủ hoặc các đoạn đã được phân giải, được loại bỏ, ví dụ, bằng phương pháp ly tâm hoặc siêu lọc qua màng bằng áp suất thủy tĩnh. Ví dụ, Carter et al. (*Bio/Technology*, 1992, 10:163-167, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn) mô tả quy trình phân lập các ABP mà được tiết vào không gian chu chất của *E. coli*. Nói một cách vắn gọn, bột nhão tế bào được rã đông với sự có mặt của natri axetat (độ pH 3,5), EDTA, và phenylmetylsulfonylflorua (PMSF) trong khoảng chừng 30 phút. Mảnh vỡ tế bào có thể được loại bỏ bằng phương pháp ly tâm.

Theo một số phương án, ABP được sản xuất trong hệ thống không có tế bào. Theo một số khía cạnh, hệ thống không có tế bào là hệ thống phiên mã và hệ thống dịch mã *in vitro* như được mô tả trong tài liệu: Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217-225, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số khía cạnh, hệ thống không có tế bào sử dụng chất chiết không có tế bào từ tế bào nhân thực hoặc từ tế bào nhân sơ. Theo một số khía cạnh, tế bào nhân sơ là *E. coli*. Mức biểu hiện không có tế bào của ABP có thể là hữu ích, ví dụ, trường hợp ABP tích tụ trong tế bào ở dạng khối kết tụ không tan, hoặc trường hợp sản lượng từ quá trình biểu hiện chu chất là thấp.

Trường hợp ABP được tiết vào môi trường, thì các dịch nổi ở trên từ các hệ thống biểu hiện như vậy trước tiên thường được cô bằng cách sử dụng bộ lọc cô protein có bán trên thị trường, ví dụ, đơn vị siêu lọc qua màng bằng áp suất thủy tĩnh Amicon® hoặc Millipore® Pellcon®. Chất ức chế proteaza như PMSF có thể được lấy vào bước bất kỳ trong số các bước trên đây để ức chế quá trình phân giải protein và kháng sinh có thể được lấy vào để phòng ngừa sự tăng trưởng của các tạp chất tình cờ.

Chế phẩm ABP được điều chế từ các tế bào có thể được tinh chế bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký hydroxylapatit, quá trình điện di gel, quá trình thẩm tách, và sắc ký ái lực, mà sắc ký ái lực là kỹ thuật tinh chế đặc biệt hữu ích. Tính thích hợp của protein A trong vai trò là phối tử ái lực phụ thuộc vào các loại và kiểu tương đương của miền Fc globulin miễn dịch bất kỳ mà có mặt trong ABP. Protein A có thể được sử dụng để tinh chế các ABP mà bao gồm các chuỗi nặng γ1, γ2, hoặc γ4 của người (Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1-13, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Protein G là hữu ích đối với

tất cả các kiểu tương đương của chuột và đối với γ3 của người (Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Cơ chất mà phối tử ái lực được gắn kết vào đó thông thường hơn cả là agaroza, nhưng các cơ chất khác thì sẵn có. Các cơ chất ổn định về mặt cơ học như thủy tinh có lỗ xốp được kiểm soát hoặc poly(styrendivinyl)benzen cho phép tốc độ dòng chảy nhanh hơn và thời gian chế biến ngắn hơn so với mức có thể đạt được bằng agaroza. Trường hợp ABP bao gồm miền C_{H3}, nhựa BakerBond ABX® là hữu ích cho quá trình tinh chế.

Các kỹ thuật khác dùng cho quá trình tinh chế protein, như quá trình phân đoạn trên cột trao đổi ion, quá trình kết tủa etanol, HPLC pha đảo, sắc ký trên silic oxit, sắc ký trên heparin Sepharose®, sắc ký theo điểm đẳng điện, SDS-PAGE, và quá trình kết tủa amoni sulfat thì cũng sẵn có, và có thể được áp dụng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo sau (các) bước tinh chế sơ bộ bất kỳ, hỗn hợp bao gồm ABP đang được quan tâm và các tạp chất có thể được đưa vào quy trình sắc ký tương tác kỵ nước ở độ pH thấp bằng cách sử dụng dung dịch đệm rửa giải ở độ pH từ khoảng chừng 2,5 đến khoảng chừng 4,5, nhìn chung được thực hiện ở nồng độ muối thấp (ví dụ, muối từ khoảng chừng 0 đến khoảng chừng 0,25M).

Các thử nghiệm

Có thể sử dụng một loạt thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để nhận diện và xác định đặc tính các ABP TIGIT được đề xuất trong bản mô tả này.

Các thử nghiệm liên kết, cạnh tranh và lập bản đồ epitop

Hoạt tính liên kết kháng nguyên đặc hiệu của các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được đánh giá bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm cả bằng cách sử dụng SPR, BLI, RIA và MSD-SET, như được mô tả nơi khác trong phần bộc lộ này. Ngoài ra, hoạt tính liên kết kháng nguyên có thể được đánh giá bằng các thử nghiệm ELISA và thử nghiệm thấm tách phương Tây.

Các thử nghiệm dùng để đo mức cạnh tranh giữa hai ABP, hoặc ABP và một phân tử khác (ví dụ, một hoặc nhiều phối tử của TIGIT) được mô tả nơi khác trong phần bộc lộ này và, ví dụ, trong tài liệu: Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các thử nghiệm dùng để lập bản đồ epitop mà các ABP được đề xuất trong bản mô

tả này liên kết vào đó được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Morris "Epitope Mapping Protocols", trong *Methods in Molecular Biology* vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J., được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, epitop được xác định bằng mức cạnh tranh peptit. Theo một số phương án, epitop được xác định bằng phép đo phổ khối. Theo một số phương án, epitop được xác định bằng tinh thể học.

Các thử nghiệm về tính đối kháng TIGIT

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được sàng lọc để nhận diện hoặc xác định đặc tính các ABP có hoạt tính đối kháng chống lại TIGIT. Có thể sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để nhận diện hoặc xác định đặc tính các ABP như vậy. Theo một số khía cạnh, thử nghiệm này đo lượng của xytokin được tiết bởi tế bào T tác động sau khi cho tế bào T tác động tiếp xúc với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, xytokin được chọn lựa từ IL-2, IL-6, LT-α, TNF, GM-CSF, IFNγ, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, xytokin được chọn lựa từ sCD40L, VEGF, TGF-α, RANTES, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, MIP-1β, MIP-1α, MDC (CCL22), MCP-3, MCP-1, IP-10, IL-17A, IL-2Rα, IL-15, IL-13, IL-12 (p70), IL-12 (p40), IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-5, IL-4, IL-3, IL-2, IL-2Rα, IL-1RA, IL-1β, IL-1α, IFNγ, IFNα2, GRO, GM-CSF, G-CSF, fractalkine, phối tử Flt-3, FGF-2, eotaxin, EGF, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, các tế bào tác động được đồng kích thích bằng chất chủ vận của CD3, để thúc đẩy quá trình tiết xytokin bằng tế bào tác động. Theo một số khía cạnh, chất chủ vận CD3 được đề xuất ở mức dưới mức tối đa.

Theo một số khía cạnh, các thử nghiệm như vậy có thể đo mức tăng sinh của tế bào T tác động sau khi cho tế bào T tác động tiếp xúc với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, mức tăng sinh của tế bào T tác động được đo bằng quá trình pha loãng thuốc nhuộm (ví dụ, carboxyfloresxein diaxetat suxinimidyl este; CFSE), bằng mức hấp thụ thymidin được triti hóa, bằng các thử nghiệm về khả năng sống của tế bào phát quang, hoặc bằng các thử nghiệm khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số khía cạnh, các thử nghiệm như vậy có thể đo mức biệt hóa, mức sản xuất xytokin, khả năng sống (ví dụ, sự sống sót), mức tăng sinh, hoặc hoạt tính ức chế của tế bào T có tính điều hòa sau khi cho tế bào T có tính điều hòa tiếp xúc với ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, các thử nghiệm như vậy có thể đo hoạt tính gây độc tế bào

của tế bào NK sau khi cho tế bào NK tiếp xúc với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, hoạt tính gây độc tế bào của tế bào NK được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm về tính gây độc tế bào mà định lượng khả năng tiêu diệt các tế bào đích do NK làm trung gian (ví dụ, dòng tế bào K562). Xem tài liệu: Jang et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012, 42:42-49, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số khía cạnh, các thử nghiệm như vậy có thể đo lượng của granzym B. Theo một số khía cạnh, các thử nghiệm như vậy có thể đo lượng của perforin.

Các thử nghiệm đối với chức năng tác động

Chức năng tác động sau quá trình điều trị bằng các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được đánh giá bằng cách sử dụng một loạt thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cả những loại được mô tả trong tài liệu: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492; các U.S. Pat. No. 5,500,362, 5,821,337; Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1986, 83:7059-7063; Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1985, 82:1499-1502; Bruggemann et al., *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361; Clynes et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1998, 95:652-656; WO 2006/029879; WO 2005/100402; Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171; Cragg et al., *Blood*, 2003, 101:1045-1052; Cragg et al. *Blood*, 2004, 103:2738-2743; và Petkova et al., *Int'l. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các dược phẩm

Các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể được tạo dạng chế phẩm trong dược phẩm thích hợp bất kỳ và được cho dùng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ. Các đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đường trong động mạch, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, qua mũi, ngoài đường tiêu hóa, qua phổi và dưới da.

Dược phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Có thể sử dụng tá dược thích hợp bất kỳ, và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có khả năng chọn lựa tá dược thích hợp. Do vậy, tá dược được đề xuất dưới đây được dự định là có tính minh họa, và không làm giới hạn. Tá dược phụ thêm bao gồm, ví dụ, những loại được mô tả trong tài liệu: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm chất chống tạo bọt. Có thể sử dụng chất chống tạo bọt thích hợp bất kỳ. Theo một số khía cạnh, chất chống tạo bọt được chọn lựa từ rượu, ete, dầu, sáp, silicon, chất hoạt động bề mặt, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất chống tạo bọt được chọn lựa từ dầu khoáng, dầu thực vật, etylen bis stearamit, sáp parafin, sáp este, sáp rượu béo, rượu béo chuỗi dài, xà phòng axit béo, este axit béo, glycol silic, flosilicon, copolyme polyetylen glycol-polypropylen glycol, polydimetylsiloxan-silicon dioxit, ete, rượu octyl, rượu capryl, sorbitan trioleat, rượu etyl, 2-etyl-hexanol, dimeticon, rượu oleyl, simeticon, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm đồng dung môi. Các ví dụ có tính minh họa về đồng dung môi bao gồm etanol, poly(etylen) glycol, butylen glycol, dimetylaxetamit, glyxerin, propylen glycol, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm dung dịch đệm. Các ví dụ có tính minh họa về dung dịch đệm bao gồm axetat, borat, carbonat, lactat, malat, phosphat, xitrat, hydroxit, dietanolamin, monoetanolamin, glyxin, metionin, gôm guar, mononatri glutamat, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm chất mang hoặc chất độn đầy. Các ví dụ có tính minh họa về chất mang hoặc chất độn đầy bao gồm lactoza, maltodextrin, manitol, sorbitol, chitosan, axit stearic, gôm xanthan, gôm guar, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm chất hoạt động bề mặt. Các ví dụ có tính minh họa về chất hoạt động bề mặt bao gồm *d*-alpha tocopherol, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, cetrimide, xetylpyridini clorua, natri docusate, glyxeryl behenat, glyxeryl monooleat, axit lauric, macrogol 15 hydroxystearat, rượu myristyl, phospholipit, ete polyoxyetylen alkyl, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen stearat, polyoxylglyxerit, natri lauryl sulfat, este sorbitan, vitamin E polyetylen(glycol) suxinat, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm chất chống vón cục. Các ví dụ có tính minh họa về chất chống vón cục bao gồm canxi phosphat (có ba nguyên tử bazơ hóa trị một), hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, magie oxit, và các dạng kết hợp của chúng.

Các tá dược khác mà có thể được sử dụng với các dược phẩm bao gồm, ví dụ, albumin, chất chống oxy hóa, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, các polyme có thể hấp

thụ sinh học được, chất tạo chelat, chất giải phóng có kiểm soát, chất pha loãng, chất phân tán, yếu tố tăng cường độ hòa tan, chất nhũ hóa, chất tạo gel, chất nền thuốc mỡ, yếu tố tăng cường độ thâm nhập, chất bảo quản, chất làm tan, dung môi, chất làm ổn định, đường, và các dạng kết hợp của chúng. Các ví dụ cụ thể về mỗi chất trong số các chất này được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), Pharmaceutical Press, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm dung môi. Theo một số khía cạnh, dung môi này là dung dịch muối, như dung dịch muối đẳng trương vô trùng hoặc dung dịch dextroza. Theo một số khía cạnh, dung môi này là nước dùng để tiêm.

Theo một số phương án, các dược phẩm này là dưới dạng hạt, như hạt micro hoặc hạt nano. Hạt micro và hạt nano có thể được tạo ra từ chất liệu thích hợp bất kỳ, như polyme hoặc lipit. Theo một số khía cạnh, hạt micro hoặc hạt nano là mixen, liposom, hoặc polymersom.

Còn được đề xuất trong bản mô tả này là các dược phẩm khan và các dạng liều lượng bao gồm ABP, vì nước có thể tạo thuận lợi cho quá trình suy biến của một số ABP.

Các dược phẩm khan và các dạng liều lượng được đề xuất trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần chứa hơi ẩm thấp hoặc khan và các điều kiện độ ẩm thấp hoặc hơi ẩm thấp. Các dược phẩm và các dạng liều lượng mà bao gồm lactoza và ít nhất một thành phần có hoạt tính mà bao gồm amin bậc nhất hoặc amin bậc hai có thể là khan nếu hiện tượng tiếp xúc cơ bản với hơi ẩm và/hoặc độ ẩm trong suốt quá trình sản xuất, đóng gói, và/hoặc lưu trữ được kỳ vọng.

Nên điều chế và lưu trữ dược phẩm khan sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Do vậy, các chế phẩm khan có thể được đóng gói bằng cách sử dụng các chất liệu đã biết để phòng ngừa hiện tượng tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được lấy vào các kit theo công thức thích hợp. Các ví dụ về dạng đóng gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại được bịt kín, chất dẻo, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ), gói dạng vỉ, và gói dạng dải.

Các dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa

Theo các phương án nhất định, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được tạo dạng chế phẩm ở dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa. Có thể cho đối tượng dùng các dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa bằng các đường dùng khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dưới da, trong tĩnh mạch (bao gồm cả phương pháp tiêm truyền và

phương pháp tiêm nhanh), trong cơ, và trong động mạch. Bởi vì cách cho dùng chúng thường tránh né các dạng bảo vệ tự nhiên của đối tượng chống lại các tạp chất, nên các dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa thường là, vô trùng hoặc có khả năng tiệt trùng được trước khi cho đối tượng dùng. Các ví dụ về dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung dịch sẵn sàng để tiêm, các sản phẩm khô (ví dụ, được đông khô) sẵn sàng để hòa tan hoặc tạo huyền phù được trong chất dẫn dược dụng dùng để tiêm, các huyền phù sẵn sàng để tiêm, và các nhũ tương.

Các chất dẫn thích hợp mà có thể được sử dụng để đem lại các dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa là đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Nước dùng để tiêm USP; các chất dẫn nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Dung dịch Tiêm Natri Clorua, Dung dịch Tiêm Ringer, Dung dịch Tiêm Dextroza, Dung dịch Tiêm Natri Clorua và Dextroza, và Dung dịch Tiêm Ringer được Lactat hóa; các chất dẫn có thể trộn lẫn được với nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu etyl, polyetylen glycol, và polypropylen glycol; và các chất dẫn không nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat, và benzyl benzoat.

Các tá dược mà làm tăng độ hòa tan của một hoặc nhiều ABP trong số các ABP được bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể được sáp nhập vào các dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa.

Theo một số phương án, dạng liều lượng ngoài đường tiêu hóa được đông khô. Các dạng chế phẩm được đông khô làm ví dụ được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: các U.S. Pat. No. 6,267,958 và 6,171,586; và WO 2006/044908; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Liều lượng và các dạng liều lượng đơn vị

Trong phép trị liệu ở người, bác sĩ sẽ xác định liều lượng học mà mình cho là thích hợp nhất theo phương pháp điều trị phòng ngừa hoặc điều trị chữa lành và theo độ tuổi, trọng lượng, điều kiện và các yếu tố khác đặc trưng đối với đối tượng cần được điều trị.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này là dược phẩm hoặc dạng liều lượng đơn vị đơn lẻ. Các dược phẩm và các dạng liều lượng đơn vị đơn lẻ được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh hoặc lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một hoặc nhiều ABP phòng bệnh hoặc trị liệu.

Lượng của ABP hoặc chế phẩm mà sẽ hữu hiệu trong việc phòng ngừa hoặc việc

điều trị rối loạn hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó sẽ thay đổi với bản chất và mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tình trạng này, và đường dùng mà ABP được cho dùng. Tần suất và liều lượng cũng sẽ thay đổi theo các yếu tố đặc trưng đối với mỗi đối tượng tùy thuộc vào liệu pháp cụ thể (ví dụ, chất trị liệu hoặc chất phòng bệnh) được cho dùng, mức độ trầm trọng của rối loạn, bệnh hoặc tình trạng, đường dùng, cũng như độ tuổi, cơ thể, trọng lượng, đáp ứng, và tiền sử bệnh của đối tượng này. Các liều lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong liều lượng-đáp ứng được tạo ra từ hệ thống kiểm nghiệm mô hình động vật hoặc *in vitro*.

Theo các phương án nhất định, các liều lượng làm ví dụ của chế phẩm bao gồm lượng miligam hoặc lượng microgam của ABP cho mỗi kilogam của đối tượng hoặc trọng lượng mẫu (ví dụ, khoảng chừng 10 microgam cho mỗi kilogam đến khoảng chừng 50 miligam cho mỗi kilogam, khoảng chừng 100 microgam cho mỗi kilogam đến khoảng chừng 25 miligam cho mỗi kilogam, hoặc khoảng chừng 100 microgam cho mỗi kilogam đến khoảng chừng 10 miligam cho mỗi kilogam). Theo một phương án nhất định, liều lượng của ABP được đề xuất trong bản mô tả này, dựa trên trọng lượng của ABP, được cho dùng để phòng ngừa, điều trị, quản lý, hoặc làm thuyên giảm rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó ở đối tượng là 0,1mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4 mg/kg, 5mg/kg, 6 mg/kg, 10mg/kg, hoặc 15mg/kg hoặc nhiều hơn nữa của thể trọng của đối tượng. Có thể là cần thiết khi sử dụng các liều lượng của ABP ngoài các khoảng được bộc lộ trong bản mô tả này trong một số trường hợp, như sẽ sáng tỏ đối với chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, lưu ý rằng nhà lâm sàng hoặc bác sĩ điều trị sẽ biết khi nào và cách như thế nào để làm ngắt quãng, điều chỉnh, hoặc chấm dứt liệu pháp chung với đáp ứng của đối tượng.

Các lượng hữu hiệu về mặt trị liệu khác nhau có thể là có thể áp dụng được đối với các bệnh và tình trạng khác nhau, như chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng biết được. Theo cách tương tự, các lượng đủ để phòng ngừa, quản lý, điều trị hoặc làm thuyên giảm các rối loạn như vậy, nhưng không đủ để gây ra, hoặc đủ để làm giảm, các tác dụng có hại gắn liền với các ABP được đề xuất trong bản mô tả này còn là được bao quát bởi các lượng theo liều lượng và các lịch biểu tần suất liều lượng được đề xuất trong bản mô tả này. Hơn nữa, khi đối tượng được cho dùng nhiều liều lượng của chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, thì không phải tất cả các liều lượng cần phải giống nhau. Ví dụ, có thể tăng liều lượng cho đối tượng dùng để cải thiện tác dụng phòng bệnh

hoặc tác dụng trị liệu của chế phẩm hoặc có thể làm giảm liều lượng để làm giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ mà một đối tượng cụ thể đang trải qua.

Theo các phương án nhất định, có thể khởi đầu việc điều trị hoặc phòng ngừa với một hoặc nhiều liều tải của ABP hoặc chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, sau đó là một hoặc nhiều liều lượng duy trì.

Theo các phương án nhất định, có thể cho dùng liều lượng của ABP hoặc chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này để đạt được nồng độ trạng thái ổn định của ABP trong máu hoặc huyết thanh của đối tượng. Nồng độ trạng thái ổn định có thể được xác định bằng việc đo theo các kỹ thuật sẵn có cho chuyên gia hoặc có thể là dựa trên các đặc điểm thể lý của đối tượng như chiều cao, trọng lượng và độ tuổi.

Theo các phương án nhất định, việc cho dùng cùng một chế phẩm có thể được lặp lại và có thể tách các lần cho dùng bằng ít nhất 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 30 ngày, 45 ngày, 2 tháng, 75 ngày, 3 tháng, hoặc 6 tháng.

Như được bàn luận chi tiết hơn nơi khác trong phần bộc lộ này, có thể cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này tùy ý với một hoặc nhiều chất phụ thêm hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn. Lượng hữu hiệu của chất phụ thêm như vậy có thể phụ thuộc vào lượng của ABP có mặt trong dạng chế phẩm, loại rối loạn hoặc phương pháp điều trị, và các yếu tố khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả trong bản mô tả này.

Các ứng dụng trị liệu

Đối với các ứng dụng trị liệu, động vật có vú, thường là con người được cho dùng các ABP theo sáng chế, theo dạng liều lượng dược dụng như những loại đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và những loại được bàn luận trên đây. Ví dụ, có thể cho con người dùng các ABP theo sáng chế theo kiểu trong tĩnh mạch ở dạng tiêm nhanh hoặc bằng phương pháp tiêm truyền liên tục trong một khoảng thời gian, bằng các đường dùng trong cơ, trong màng bụng, trong não-tủy, dưới da, trong khớp, trong hoạt dịch, trong nước của cột thần kinh, hoặc trong khối u. Các ABP cũng được cho dùng một cách phù hợp bằng các đường dùng quanh khối u, trong tổn thương, hoặc quanh tổn thương, để sử dụng tác dụng trị liệu cục bộ cũng như tác dụng trị liệu toàn thân. Đường dùng trong màng bụng có thể là đặc biệt hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị khối u buồng trứng.

Các ABP được đề xuất trong bản mô tả này có thể là hữu ích cho việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bất kỳ liên quan đến TIGIT. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng

này là bệnh hoặc tình trạng mà có thể được lợi từ việc điều trị bằng ABP kháng TIGIT. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là khối u. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là tình trạng lây nhiễm virut.

Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được đề xuất để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, các ABP được đề xuất trong bản mô tả này được đề xuất để sử dụng trong việc sản xuất hoặc điều chế dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị bệnh hoặc tình trạng mà có thể được lợi từ ABP kháng TIGIT. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là khối u. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là rối loạn tăng sinh tế bào. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là tình trạng lây nhiễm virut.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư. Theo một số khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng này là tình trạng lây nhiễm virut.

Ung thư thích hợp bất kỳ có thể được điều trị bằng các ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Các bệnh ung thư thích hợp có tính minh họa bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào bạch huyết cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), ung thư biểu mô vỏ thượng thận, ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao, ung thư biểu mô tế bào đáy, khối u não, ung thư ống dẫn mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư vú, khối u phế quản, ung thư biểu mô chưa rõ nguồn gốc nguyên phát, khối u tim, ung thư cổ tử cung, u nguyên sống, ung thư kết tràng, ung thư kết tràng-trực tràng, u sọ hầu, ung thư biểu mô ống dẫn, khối u phôi thai, ung thư nội mạc tử cung, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh khứu giác, u mô bào dạng sợi, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mắt, khối u tế bào mầm, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u thần kinh-nội tiết dạ dày-ruột, khối u mô đệm dạ dày-ruột, bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ, u thần kinh đệm, ung thư đầu và cổ, ung thư tế bào gan, chứng tăng sinh mô bào, u bạch huyết Hodgkin, ung thư hạ hầu, u hắc sắc tố trong mắt, khối u tế bào tiểu đảo, ung thư mô trung bì Kaposi, ung thư thận, chứng tăng sinh mô bào tế bào Langerhans, ung thư thanh

quản, ung thư môi và khoang miệng, ung thư gan, ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ, ung thư phổi, chứng tăng đại globulin huyết, u mô bào dạng sợi ác tính, u hắc sắc tố, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u trung biểu mô, ung thư cổ tế bào vảy di căn có ung thư biểu mô theo đường giữa nguyên phát ẩn liên quan đến gen *NUT*, ung thư miệng, hội chứng đa tân sinh nội tiết, đa u tủy, u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, loạn sản tủy/tăng sinh tủy khối tân sinh, khoang mũi và ung thư xoang cạnh mũi, ung thư mũi-hầu, u nguyên bào thần kinh, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư miệng-hầu, ung thư mô trung bì xương, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, tình trạng nổi u nhú, u phó hạch, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư hầu, u tế bào ưa crom, khối u tuyến uyên, u nguyên bào màng phổi-phổi, u bạch huyết hệ thần kinh trung ương nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư tế bào thận, ung thư bể thận và niệu quản, u nguyên bào võng mạc, khối u dạng cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, hội chứng Sezary, ung thư da, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, ung thư mô trung bì mô mềm, khối u tủy sống, ung thư dạ dày, u bạch huyết tế bào T, khối u dạng u quái, ung thư tinh hoàn, ung thư họng, u tuyến ức và ung thư biểu mô tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư niệu đạo, ung thư tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, và khối u Wilms.

Virut thích hợp bất kỳ có thể được điều trị bằng các ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Các virut thích hợp có tính minh họa bao gồm, ví dụ, virut gắn liền với adenovirut, virut Aichi, lyssavirut dơi châu Úc, virut sinh u nhú BK, virut Banna, virut rừng Barmah, virut Bunyamwera, Bunyavirut La Crosse, Bunyavirut thỏ rừng giày tuyết, herpesvirut khỉ Cựu thế giới, virut Chandipura, virut Chikungunya, Cosavirut A, virut đậu bò, Coxsackievirut, virut sốt xuất huyết Crimea-Congo, virut Dengue, virut Dhori, virut Dugbe, virut Duvenhage, virut viêm não ngựa miền Đông, virut Ebola, virut Echo, virut viêm não-cơ tim, virut Epstein-Barr, lyssavirut dơi châu Âu, virut GB C/virut Viêm gan G, virut Hantaan, virut Hendra, virut viêm gan A, virut viêm gan B, virut viêm gan C, virut viêm gan E, virut viêm gan delta, virut đậu ngựa, adenovirut người, astrovirut người, coronavirut người, cytomegalovirut người, enterovirut người, herpesvirut người 1, herpesvirut người 2, herpesvirut người 6, herpesvirut người 7, herpesvirut người 8, virut gây suy giảm miễn dịch ở người, papillomavirut người 1, papillomavirut người 2, papillomavirut người, á cúm người, parvovirut B19 người, virut hợp bào hô hấp người, rhinovirut người, coronavirut SARS người, spumaretrovirut người, virut ưa bạch huyết bào T người, torovirut người, virut cúm A, virut cúm B, virut cúm C, virut Isfahan, virut sinh

u nhú JC, virut viêm não Nhật Bản, arenavirut Junin, virut sinh u nhú KI, virut Kunjin, virut dơi Lagos, marburgvirut Hồ Victoria, virut Langat, virut Lassa, virut Lordsdale, virut gây ốm Louping, virut viêm màng não đám rối màng mạch bạch huyết bào, virut Machupo, virut Mayaro, coronavirut MERS, virut bệnh sởi, virut viêm não-cơ tim Mengo, virut sinh u nhú tế bào Merkel, virut Mokola, virut bệnh u mềm lây, virut đậu khỉ, virut quai bị, virut viêm não thung lũng Murray, virut New York, virut Nipah, virut Norwalk, virut O'nyong-nyong, virut Orf, virut Oropouche, virut Pichinde, virut bệnh bại liệt, phlebovirut Punta toro, virut Puumala, virut bệnh dại, virut sốt Rift Valley, Rosavirut A, virut Ross River, rotavirut A, rotavirut B, rotavirut C, virut rubella, virut Sagiyama, salivirut A, virut Sicilia gây bệnh sốt ruồi cát, virut Sapporo, virut Semliki Forest, virut Seoul, virut gây bệnh tế bào dạng bọt ở khỉ, virut ở khỉ 5, virut Sindbis, virut Southampton, virut viêm não St. Louis, virut Powassan lây truyền qua ve, virut Torque teno, virut Toscana, virut Uukuniemi, virut bệnh đậu mùa, virut thủy đậu-zona, virut đậu mùa, virut viêm não ngựa Venezuela, virut viêm miệng mụn nước, virut viêm não ngựa miền Tây, virut sinh u nhú WU, virut West Nile, virut khối u khỉ Yaba, virut bệnh giống Yaba, virut sốt vàng da, và virut Zika.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp đối kháng TIGIT ở tế bào đích của đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, tính đối kháng TIGIT bởi ABP được đề xuất trong bản mô tả này đem lại mức tiết tăng của IL-2, LT-α, IL-6, TNF, GM-CSF, IFNγ hoặc các dạng kết hợp của chúng bởi tế bào đích.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp làm tăng mức tăng sinh, mức sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào T tác động ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động này là tế bào T tác động CD4+. Theo một số khía cạnh, tế bào T tác động này là tế bào T tác động CD8+.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp triệt tiêu quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa này là tế bào T điều hòa CD4+CD25+Foxp3+. Theo một số khía cạnh, tế bào T có tính điều hòa này là tế bào

T có tính điều hòa CD8+CD25+.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp làm tăng hoạt tính của tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên T (NKT) ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp trì hoãn sự khởi phát của khối u ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp phòng ngừa sự khởi phát của khối u ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp trì hoãn sự khởi phát của bệnh ung thư ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp phòng ngừa sự khởi phát của bệnh ung thư ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm kích cỡ của khối u ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm số di căn ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp trì hoãn sự khởi phát của tình trạng lây nhiễm virut ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp phòng ngừa sự khởi phát của tình trạng lây nhiễm virut ở đối tượng cần đến phương pháp này

bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp làm giảm độ chuẩn virut ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp loại bỏ virut khỏi đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp kéo dài khoảng thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm trung vị, hoặc mức sống thêm không có sự tiến triển ở đối tượng cần đến phương pháp này bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp điều trị đối tượng mà đã trở nên kháng lại chất trị liệu theo tiêu chuẩn chăm sóc bằng cách cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất trị liệu theo tiêu chuẩn chăm sóc mà đối tượng này đã trở nên kháng lại là chất ức chế PD-1. Theo các phương án khác, chất trị liệu theo tiêu chuẩn chăm sóc mà đối tượng này đã trở nên kháng lại là chất ức chế PD-L1. Theo các phương án khác, chất trị liệu theo tiêu chuẩn chăm sóc mà đối tượng này đã trở nên kháng lại là chất ức chế CTLA-4.

Các liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này được cho dùng với ít nhất một tác nhân trị liệu phụ thêm. Có thể cho dùng tác nhân trị liệu phụ thêm thích hợp bất kỳ với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, tác nhân trị liệu phụ thêm này được chọn lựa từ bức xạ, chất gây độc tế bào, chất hóa trị liệu, chất kìm tế bào, chất kháng hormon, chất ức chế EGFR, chất kích thích miễn dịch, chống tạo mạch, và các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này bao gồm chất kích thích miễn dịch.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch là một chất mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch, hoặc phối tử của nó. Theo một số khía cạnh, thụ thể có tính ức chế này hoặc phối tử được chọn lựa từ CTLA-4,

PD-1, PD-L1, LAG-3, Tim3, TIGIT, neuritin, BTLA, KIR, và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất này được chọn lựa từ kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, pembrolizumab hoặc nivolumab), và kháng thể kháng PD-L1 (ví dụ, atezolizumab), kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab), và các dạng kết hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, chất này là pembrolizumab. Theo một số khía cạnh, chất này là nivolumab. Theo một số khía cạnh, chất này là atezolizumab.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là một chất mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1. Theo một số khía cạnh, tác nhân trị liệu phụ thêm mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ kháng thể, chất bắt chước peptit và phân tử nhỏ. Theo một số khía cạnh, tác nhân trị liệu phụ thêm mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được chọn lựa từ pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonomethoxine 1, và sulfamethizole 2. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 là tác nhân trị liệu bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là có hoạt tính như vậy, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: Weinmann et al., *Chem Med Chem*, 2016, 14:1576 (DOI: 10,1002/cmdc.201500566), được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được tạo dạng chế phẩm trong cùng một dược phẩm với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được tạo dạng chế phẩm trong một dược phẩm khác với ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được cho dùng trước khi cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được cho dùng sau khi cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất mà mà ức chế sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 được cho dùng một cách đồng thời với ABP được đề xuất trong bản mô tả này, nhưng chất này và ABP được cho dùng trong các dược phẩm tách biệt.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch là chất chủ vận của thụ thể có tính đồng kích thích của tế bào miễn dịch. Theo một số khía cạnh, thụ thể có tính đồng kích thích được chọn lựa từ OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB, hoặc CD40. Theo một số phương án, chất chủ vận này là kháng thể.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là xytokin. Theo một số khía cạnh, xytokin này được chọn lựa từ IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, và các dạng kết

hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là virut gây tiêu khối u. Theo một số khía cạnh, virut gây tiêu khối u này được chọn lựa từ virut herpes simplex, virut viêm miệng mụn nước, adenovirut, virut bệnh Newcastle, virut bệnh đậu mùa, và virut Maraba.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là tế bào T có thụ thể kháng nguyên thể khảm (tế bào CAR-T). Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là kháng thể được dẫn dắt bởi tế bào T song đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu. Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là kháng thể kháng TGF-ß. Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch này là bẫy TGF-ß.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là vacxin đối với kháng nguyên khối u. Kháng nguyên thích hợp bất kỳ có thể được hướng đích bằng vacxin này, với điều kiện là nó có mặt trong khối u được điều trị bằng các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, kháng nguyên khối u này là kháng nguyên khối u mà được biểu hiện quá mức so với các mức biểu hiện của nó trong mô bình thường. Theo một số khía cạnh, kháng nguyên khối u được chọn lựa từ kháng nguyên tinh hoàn ung thư, kháng nguyên biệt hóa, NY-ESO-1, MAGE-A1, MART, và các dạng kết hợp của chúng.

Các ví dụ khác nữa về tác nhân trị liệu phụ thêm bao gồm một taxan (ví dụ, paclitaxel hoặc docetaxel); chất platin (ví dụ, carboplatin, oxaliplatin, và/hoặc cisplatin); chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, etoposide, và/hoặc mitoxantrone); axit folinic (ví dụ, leucovorin); hoặc chất ức chế quá trình chuyển hóa nucleosit (ví dụ, flouraxil, capecitabine, và/hoặc gemcitabine). Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là axit folinic, 5-flouraxil, và/hoặc oxaliplatin. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là 5-flouraxil và irinotecan. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là taxan và chất platin. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là paclitaxel và carboplatin. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là pemetrexate. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu phụ thêm này là tác nhân trị liệu được hướng đích như chất được hướng đích bởi EGFR, RAF hoặc MEK.

Có thể cho dùng tác nhân trị liệu phụ thêm bằng phương tiện thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm này được lấy vào cùng một dược phẩm. Theo một số phương án, ABP được đề xuất trong

bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm này được lấy vào các dược phẩm khác nhau.

Theo các phương án trong đó ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm này được lấy vào các dược phẩm khác nhau, việc cho dùng ABP có thể diễn ra trước, một cách đồng thời, và/hoặc sau khi cho dùng tác nhân trị liệu phụ thêm. Theo một số khía cạnh, việc cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm diễn ra trong khoảng thời gian cách nhau khoảng chừng một tháng. Theo một số khía cạnh, việc cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm diễn ra trong khoảng thời gian cách nhau khoảng chừng một tuần. Theo một số khía cạnh, việc cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm diễn ra trong khoảng thời gian cách nhau khoảng chừng một ngày. Theo một số khía cạnh, việc cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm diễn ra trong khoảng thời gian cách nhau khoảng chừng mười hai giờ. Theo một số khía cạnh, việc cho dùng ABP được đề xuất trong bản mô tả này và tác nhân trị liệu phụ thêm diễn ra trong khoảng thời gian cách nhau khoảng chừng một giờ.

Các phương pháp chẩn đoán

Cũng được đề xuất là các phương pháp phát hiện sự có mặt của TIGIT trên các tế bào từ đối tượng. Có thể sử dụng các phương pháp như vậy, ví dụ, để dự đoán và đánh giá tính đáp ứng đối với phương pháp điều trị bằng ABP được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, mẫu máu là thu được từ đối tượng và phân đoạn của các tế bào biểu hiện TIGIT được xác định. Theo một số khía cạnh, lượng tương đối của TIGIT được biểu hiện bởi các tế bào như vậy được xác định. Phân đoạn của các tế bào biểu hiện TIGIT và lượng tương đối của TIGIT được biểu hiện bởi các tế bào như vậy có thể được xác định bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy được sử dụng để thực hiện các lần đo như vậy. Theo một số phương án, phương pháp phân loại tế bào có sự trợ giúp huỳnh quang (FACS) được sử dụng để thực hiện việc đo như vậy. Xem tài liệu: Li et al., *J. Autoimmunity*, 2003, 21:83-92 về các phương pháp đánh giá mức biểu hiện của TIGIT trong máu ngoại vi.

Kit

Cũng được đề xuất là các kit bao gồm các ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Các kit có thể được sử dụng cho việc điều trị, phòng ngừa, và/hoặc chẩn đoán bệnh hoặc rối loạn, như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kit này bao gồm vật chứa và nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng trên hoặc gắn liền với vật chứa. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ, bơm tiêm, và túi dung dịch IV. Các vật chứa có thể được tạo ra từ một loạt chất liệu, như thủy tinh hoặc chất dẻo. Vật chứa chứa đựng chế phẩm mà ở dạng chỉ một mình, hoặc khi được kết hợp với một chế phẩm khác, hữu hiệu cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán bệnh hoặc rối loạn. Vật chứa có thể có cổng tiếp cận vô trùng. Ví dụ, nếu vật chứa là túi chứa dung dịch tiêm trong tĩnh mạch hoặc lọ, thì vật chứa này có thể có cổng mà có thể đâm xuyên được bằng kim. Ít nhất một chất có hoạt tính trong chế phẩm này là ABP được đề xuất trong bản mô tả này. Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng chế phẩm này được sử dụng cho việc điều trị tình trạng được chọn lựa.

Theo một số phương án, kit này bao gồm (a) vật chứa thứ nhất có chế phẩm thứ nhất được chứa trong đó, trong đó chế phẩm thứ nhất này bao gồm ABP được đề xuất trong bản mô tả này; và (b) vật chứa thứ hai có chế phẩm thứ hai được chứa trong đó, trong đó chế phẩm thứ hai này bao gồm một tác nhân trị liệu khác nữa. Kit theo phương án này của sáng chế có thể còn bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng các chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị một tình trạng cụ thể.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, kit này có thể còn bao gồm vật chứa thứ hai (hoặc thứ ba) bao gồm tá dược dược dụng. Theo một số khía cạnh, tá dược này là dung dịch đệm. Kit này có thể còn bao gồm các chất liệu khác thích hợp theo quan điểm thương mại và người sử dụng, bao gồm cả bộ lọc, kim, và bơm tiêm.

Các phương án minh họa khác

Các phương án được đề xuất dưới đây là không giới hạn và được đưa ra theo hình thức minh họa về các phương án nhất định và các khía cạnh của sáng chế, ngoài những loại được mô tả xuyên suốt phần bộc lộ này ra.

Phương án 1: Protein liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào TIGIT của người (hTIGIT) và có khả năng về ít nhất một tác dụng trong số các tác dụng sau đây: a) ức chế quá trình liên kết hTIGIT vào CD155 và CD112; b) làm tăng chức năng tế bào T tác động; c) làm tăng chức năng tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK); d) làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong các mô hoặc trong vòng tuần hoàn; e) ức chế tế bào T có tính điều hòa hoặc hoạt tính tế bào T có tính điều hòa; f) ức chế quá trình kết hợp của TIGIT và CD226; và không liên kết đặc hiệu vào Nectin-4 (còn được gọi là chất giống-thụ thể-virut bệnh bại liệt 4, PVRL4).

Phương án 2: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, trong đó protein liên kết kháng nguyên này có một hoặc nhiều đặc điểm trong số các đặc điểm sau đây: a) là kháng thể đơn dòng; b) là kháng thể của người, kháng thể được nhân tính hóa, hoặc kháng thể thể khảm; c) là kháng thể song đặc hiệu, kháng thể đa đặc hiệu, song thể, hoặc kháng thể đa hóa trị; d) là thuộc loại IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, hoặc kiểu tương đương IgG4 có dạng thay thế S228P; e) là đoạn kháng thể liên kết kháng nguyên; f) là đoạn Fab, đoạn Fab', đoạn F(ab')2, hoặc đoạn Fv; g) là kháng thể chuỗi đơn, kháng thể miền đơn, hoặc nano thể.

Phương án 3: Dược phẩm bao gồm một lượng hữu hiệu của kháng thể mà liên kết vào hTIGIT và: (a) làm tăng tính miễn dịch do tế bào làm trung gian; (b) làm tăng hoạt tính tế bào T; (c) làm tăng hoạt tính tế bào T tiêu hủy tế bào (CTL); (d) làm tăng hoạt tính tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK); (e) là chất đối kháng của quá trình truyền tín hiệu do TIGIT làm trung gian; (f) ức chế quá trình truyền tín hiệu TIGIT; (g) ức chế hoặc phong bế sự tương tác giữa PVR và TIGIT; (h) ức chế hoặc phong bế sự tương tác của TIGIT và phối tử CD155 và/hoặc CD112; nhưng không ức chế sự tương tác giữa PVR và CD226.

Phương án 4: Dược phẩm bao gồm protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1 hoặc Phương án 2.

Phương án 5: Dược phẩm theo Phương án 4, còn bao gồm một lượng hữu hiệu của kháng thể kháng PD-1.

Phương án 6: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, trong đó protein liên kết kháng nguyên này có một hoặc nhiều đặc điểm trong số các đặc điểm sau đây: a) liên kết vào polypeptit TIGIT của người hoặc biến thể của nó, hoặc như được đề xuất khác trong bản mô tả này với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 20nM; hoặc b) liên kết vào polypeptit TIGIT của khỉ đuôi dài (còn gọi là "khỉ đuôi dài" hay "cyno") hoặc biến thể của nó, hoặc như được đề xuất khác trong bản mô tả này, với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 200nM; c) liên kết vào polypeptit TIGIT của chuột hoặc biến thể của nó, hoặc như được đề xuất khác trong bản mô tả này, với K_D là nhỏ hơn khoảng chừng 200nM; hoặc d) dạng kết hợp của ít nhất 2 trong số a), b), và c).

Phương án 7: Protein liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh hoặc có khả năng cạnh tranh để liên kết vào TIGIT của người với protein liên kết kháng nguyên tham chiếu, trong đó protein liên kết kháng nguyên tham chiếu này là protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1.

Phương án 8: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 7, trong đó protein liên kết kháng nguyên và kháng thể tham chiếu cạnh tranh chéo hoặc có khả năng cạnh tranh chéo để liên kết vào TIGIT của người.

Phương án 9: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, bao gồm vùng hằng định của chuỗi nặng bao gồm vùng hằng định của chuỗi nặng của người hoặc đoạn hoặc biến thể của nó, trong đó vùng hằng định biến thể bao gồm lên đến 20 dạng thay thế axit amin được cải biến theo kiểu có tính bảo toàn.

Phương án 10: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, mà cạnh tranh hoặc có khả năng cạnh tranh để liên kết vào TIGIT của người với protein CD155 và/hoặc protein CD112.

Phương án 11: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, mà có khả năng đối kháng quá trình truyền tín hiệu TIGIT theo phương thức đặc hiệu với tế bào T.

Phương án 12: Phân tử kháng thể được phân lập có khả năng liên kết vào TIGIT của người (hTIGIT), bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin VHCDR1 có các SEQ ID NO: 48-62, trình tự axit amin VHCDR2 có SEQ ID NO:36-47, và trình tự axit amin VHCDR3 có SEQ ID NO:29-35; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin VLCDR1 có SEQ ID NO:70-72, trình tự axit amin VLCDR2 có SEQ ID NO:67-69, và trình tự axit amin VLCDR3 có SEQ ID NO:63-66.

Phương án 13: Axit nucleic được phân lập mã hóa protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1.

Phương án 14: Vật truyền biểu hiện bao gồm axit nucleic theo Phương án 13.

Phương án 15: Tế bào chủ nhân sơ hoặc tế bào chủ nhân thực bao gồm vật truyền theo Phương án 14.

Phương án 16: Phương pháp dùng cho việc sản xuất protein tái tổ hợp bao gồm các bước là biểu hiện axit nucleic theo Phương án 13 trong tế bào chủ nhân sơ hoặc tế bào chủ nhân thực và thu hồi protein đã nêu từ tế bào đã nêu hoặc dịch nổi ở trên của môi trường nuôi cấy tế bào.

Phương án 17: Phương pháp dùng cho việc điều trị đối tượng mắc ung thư hoặc bệnh viêm, bao gồm bước là cho đối tượng này dùng dược phẩm bao gồm một lượng hữu hiệu của protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1.

Phương án 18: Phương pháp theo Phương án 17, trong đó ung thư này là ung thư rắn.

Phương án 19: Phương pháp theo Phương án 17, trong đó ung thư này là bệnh ung thư máu.

Phương án 20: Phương pháp điều biến chức năng hệ miễn dịch ở đối tượng là người cần đến phương pháp này, bao gồm bước là cho quần thể gồm các tế bào T của đối tượng là người tiếp xúc với dược phẩm bao gồm một lượng hữu hiệu của protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, trong các điều kiện sao cho hệ miễn dịch được điều biến.

Phương án 21: Phương pháp kích thích hoặc tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước là cho đối tượng này dùng dược phẩm bao gồm protein liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể song đặc hiệu hoặc một protein liên kết kháng nguyên tạo phức hợp, của phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, trong đó đáp ứng miễn dịch này được tạo ra chống lại kháng nguyên khối u.

Phương án 22: Phương pháp theo Phương án 21, trong đó protein liên kết kháng nguyên, kháng thể song đặc hiệu hoặc protein liên kết kháng nguyên tạo phức hợp này được cho dùng theo lượng đủ để đạt được một hoặc nhiều tác dụng trong số các tác dụng sau đây ở đối tượng: a) làm giảm mức ức chế tế bào T có tính điều hòa của hoạt tính của các tế bào T tác động; b) làm giảm mức của các tế bào T có tính điều hòa; c) hoạt hóa các tế bào T tác động; d) kích thích hoặc tăng cường mức tăng sinh tế bào T tác động; e) ức chế sự tăng trưởng của khối u; và f) kích thích sự thoái triển khối u.

Phương án 23: Phương pháp theo Phương án 22, trong đó phương pháp này còn bao gồm một hoặc nhiều bước trong số các bước sau đây a) cho dùng liệu pháp hóa học; b) cho dùng liệu pháp phóng xạ; hoặc c) cho dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu phụ thêm.

Phương án 24: Phương pháp theo Phương án 23, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này bao gồm chất kích thích miễn dịch.

Phương án 25: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch bao gồm chất đối kháng đối với thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch.

Phương án 26: Phương pháp theo Phương án 25, trong đó thụ thể có tính ức chế này là CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritin, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, hoặc KIR.

Phương án 27: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch bao gồm chất chủ vận của thụ thể có tính đồng kích thích của tế bào miễn dịch.

Phương án 28: Phương pháp theo Phương án 27, trong đó thụ thể có tính đồng kích thích này là phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS

(CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 hoặc CD83.

Phương án 29: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm xytokin.

Phương án 30: Phương pháp theo Phương án 29, trong đó xytokin này là IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15 hoặc IL-21.

Phương án 31: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm virut gây tiêu khối u.

Phương án 32: Phương pháp theo Phương án 31, trong đó virut gây tiêu khối u này là virut herpes simplex, virut viêm miệng mụn nước, adenovirut, virut bệnh Newcastle, virut bệnh đậu mùa, hoặc virut Maraba.

Phương án 33: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm tế bào T được xử lý công nghệ bằng kháng nguyên thể khảm.

Phương án 34: Phương pháp theo Phương án 24, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm kháng thể được dẫn dắt bởi tế bào T song đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu.

Phương án 35: Phương pháp theo Phương án 23, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này bao gồm kháng thể kháng TGF-beta hoặc bẫy thụ thể TGFβ.

Phương án 36: Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các Phương án 20-35, trong đó việc cho dùng dược phẩm đem lại sự kích thích hoặc tăng cường mức tăng sinh của tế bào tác động T, hoặc sự điều biến I-κB và/hoặc NF-κB trong tế bào T, hoặc sự điều biến hoạt tính TIGIT trong tế bào T, hoặc quá trình truyền tín hiệu do thụ thể tế bào T kích thích trong tế bào tác động T, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Phương án 37: Phương pháp sàng lọc về các hợp chất kiểm nghiệm bao gồm protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1 mà có khả năng ức chế sự tương tác của phối tử TIGIT với TIGIT, bao gồm các bước là: cho mẫu chứa phối tử TIGIT và TIGIT tiếp xúc với hợp chất này; và xác định xem liệu mức tương tác của phối tử TIGIT với TIGIT trong mẫu này có bị giảm so với mức tương tác của phối tử TIGIT với TIGIT trong mẫu không được cho tiếp xúc với hợp chất này hay không, nhờ đó sự giảm về mức tương tác của phối tử TIGIT với TIGIT trong mẫu được cho tiếp xúc với hợp chất này nhận diện hợp chất này là hợp chất mà ức chế sự tương tác của phối tử TIGIT với TIGIT.

Phương án 38: Protein liên kết kháng nguyên theo Phương án 1, mà có khả năng ức chế quá trình phosphoryl hóa miền ITIM của polypeptit TIGIT.

Phương án 1A: Protein liên kết kháng nguyên (ABP) được phân lập mà liên kết đặc hiệu vào TIGIT, trong đó kháng thể này: (a) cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này; (b) ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT; (c) ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT; (d) ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT; (e) hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào NK; (f) làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn; (g) ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa; (h) không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3, hoặc PVRL4; hoặc (i) có khả năng về dạng kết hợp bất kỳ của (a) - (h).

Phương án 2A: ABP theo Phương án 1A, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, hoặc CDR-H3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H3 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24.

Phương án 3A: ABP theo Phương án 2A, trong đó CDR-H3 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 4A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 2A-3A, trong đó CDR-H3 này được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 29-35.

Phương án 5A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-4A, trong đó ABP này bao gồm CDR-H2 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, hoặc CDR-H2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H2 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24

Phương án 6A: ABP theo Phương án 5A, trong đó CDR-H2 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 7A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 5A-6A, trong đó CDR-H2 được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 36-47.

Phương án 8A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-7A, trong đó ABP này bao gồm CDR-H1 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24, hoặc CDR-H1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-H1 của vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24

Phương án 9A: ABP theo Phương án 8A, trong đó CDR-H1 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, Kabat cộng với Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 10A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 8A-9A, trong đó CDR-H1 này được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 48-54 và 58-62.

Phương án 11A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-10A, trong đó ABP này bao gồm CDR-L3 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, hoặc CDR-L3 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L3 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28.

Phương án 12A: ABP theo Phương án 11A, trong đó CDR-L3 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 13A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 11A-12A, trong đó CDR-L3 này được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 63-66.

Phương án 14A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-13A, trong đó ABP này bao gồm CDR-L2 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, hoặc CDR-L2 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L2 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28.

Phương án 15A: ABP theo Phương án 14A, trong đó CDR-L2 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 16A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 14A-15A, trong đó CDR-L2 này được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 67-69.

Phương án 17A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-16A, trong đó ABP này bao gồm CDR-L1 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28, hoặc CDR-L1 có độ đồng nhất ít nhất khoảng chừng 80% với CDR-L1 của vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28.

Phương án 18A: ABP theo Phương án 17A, trong đó CDR-L1 này được nhận diện theo các sơ đồ đánh số Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Phương án 19A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 17A-18A, trong đó CDR-L1 này được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70-72.

Phương án 20A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-19A, trong đó ABP này bao gồm vùng V_H được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 4-24.

Phương án 21A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-20A, trong đó ABP này bao gồm vùng V_L được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 25-28.

Phương án 22A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-21A, trong đó TIGIT này được chọn lựa từ hTIGIT (SEQ ID NO: 1), cTIGIT (SEQ ID NO: 2), và

mTIGIT (các SEQ ID NO: 3 hoặc 138).

Phương án 23A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-22A, trong đó ABP này bao gồm kháng thể.

Phương án 24A: ABP theo Phương án 23A, trong đó kháng thể này bao gồm V_H và V_L được ghép cặp như được đề xuất đối với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này.

Phương án 25A: ABP theo Phương án 24A, trong đó ABP này là kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này.

Phương án 26A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 23A-25A, trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng.

Phương án 27A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 23A-26A, trong đó kháng thể này là kháng thể thể khảm, được nhân tính hóa, hoặc kháng thể của người.

Phương án 28A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-27A, trong đó ABP này là đa đặc hiệu.

Phương án 29A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-28A, trong đó ABP này bao gồm đoạn kháng thể.

Phương án 30A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-29A, trong đó ABP này bao gồm khung đỡ thay thế khác.

Phương án 31A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-30A, trong đó ABP này bao gồm vùng hằng định của globulin miễn dịch.

Phương án 32A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-31A, trong đó ABP này bao gồm kháng thể được chọn lựa từ IgA, IgD, IgE, IgG, hoặc IgM.

Phương án 33A: ABP theo Phương án 32A, trong đó ABP này bao gồm IgG được chọn lựa từ IgG4, IgG1, IgG2, hoặc IgG3.

Phương án 34A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-33A, trong đó ABP này liên kết hTIGIT (SEQ ID NO: 1) với ái lực là nhỏ hơn khoảng chừng 20nM.

Phương án 35A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-34A, trong đó ABP này liên kết cTIGIT (SEQ ID NO: 2) với ái lực là nhỏ hơn khoảng chừng 200nM.

Phương án 36A: ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-35A, trong đó ABP này liên kết mTIGIT (SEQ ID NO: 3 hoặc 138) với ái lực là nhỏ hơn khoảng chừng 200nM.

Phương án 37A: Polynucleotit được phân lập mã hóa ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A, V_H hoặc V_L của nó, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó.

Phương án 38A: Vật truyền bao gồm polynucleotit theo Phương án 37A.

Phương án 39A: Tế bào chủ bao gồm vật truyền theo Phương án 38A.

Phương án 40A: Phương pháp sản xuất ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A, bao gồm việc biểu hiện ABP trong tế bào chủ theo Phương án 39A và phân lập ABP được biểu hiện.

Phương án 41A: Dược phẩm chứa ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A.

Phương án 42A: Dược phẩm theo Phương án 41A, trong đó lượng của ABP trong dược phẩm này là đủ để (a) làm tăng hoạt tính tế bào T tác động; (b) làm tăng hoạt tính tế bào T tiêu hủy tế bào; (c) làm tăng hoạt tính tế bào NK; (d) ức chế quá trình truyền tín hiệu do TIGIT làm trung gian; (e) ức chế hoặc phong bế khả năng liên kết của CD155 và hoặc CD112 vào TIGIT; hoặc (f) dạng kết hợp bất kỳ của (a) - (e), ở đối tượng.

Phương án 43A: Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 41A-42A, còn bao gồm kháng thể mà đối kháng PD-1.

Phương án 44A: Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 41A-43A.

Phương án 45A: Phương pháp theo Phương án 44A, trong đó bệnh hoặc tình trạng này là bệnh ung thư hoặc tình trạng lây nhiễm virut.

Phương án 46A: Phương pháp điều biến đáp ứng miễn dịch ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 41A-43A.

Phương án 47A: Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 44A-46A, còn bao gồm việc cho đối tượng này dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu phụ thêm.

Phương án 48A: Phương pháp theo Phương án 47A, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này được chọn lựa từ kháng thể chất đối kháng PD-1, liệu pháp hóa học, chất kích thích miễn dịch, và bức xạ.

Phương án 49A: Phương pháp theo Phương án 47A, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch mà phong bế quá trình truyền tín hiệu của thụ thể có tính ức chế của tế bào miễn dịch hoặc phối tử của nó.

Phương án 50A: Phương pháp theo Phương án 49A, trong đó thụ thể có tính ức chế này hoặc phối tử của nó được chọn lựa từ CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritin, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, và các dạng kết hợp của chúng.

Phương án 51A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch mà là chất chủ vận đối với thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch.

Phương án 52A: Phương pháp theo Phương án 51A, trong đó thụ thể có tính kích thích của tế bào miễn dịch được chọn lựa từ phối tử OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83, và các dạng kết hợp của chúng.

Phương án 53A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch mà là xytokin.

Phương án 54A: Phương pháp theo Phương án 53A, trong đó xytokin này được chọn lựa từ IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, và các dạng kết hợp của chúng.

Phương án 55A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó tác nhân trị liệu phụ thêm này là chất kích thích miễn dịch mà là virut gây tiêu khối u.

Phương án 56A: Phương pháp theo Phương án 55A, trong đó virut gây tiêu khối u này được chọn lựa từ virut herpes simplex, virut viêm miệng mụn nước, adenovirut, virut bệnh Newcastle, virut bệnh đậu mùa, virut Maraba, và các dạng kết hợp của chúng.

Phương án 57A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm tế bào T biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm.

Phương án 58A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó chất kích thích miễn

dịch bao gồm kháng thể được dẫn dắt bởi tế bào T song đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu.

Phương án 59A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó chất kích thích miễn dịch này bao gồm kháng thể kháng TGF-ß, bẫy TGF-ß, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Phương án 60A: Phương pháp theo Phương án 48A, trong đó chất kích thích miễn dịch bao gồm vacxin đối với kháng nguyên gắn liền với bệnh ung thư.

Phương án 61A: Phương pháp sàng lọc về các ABP có khả năng ức chế sự tương tác của phối tử của TIGIT với TIGIT, bao gồm (a) cho mẫu chứa phối tử của TIGIT và TIGIT tiếp xúc với ABP theo phương án bất kỳ trong số các Phương án 1A-36A, và (b) xác định xem liệu khả năng liên kết của phối tử của TIGIT vào TIGIT có bị giảm với sự có mặt của ABP, so với khả năng liên kết của phối tử của TIGIT vào TIGIT khi thiếu vắng ABP hay không.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là các ví dụ về các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế. Cần phải hiểu rằng các phương án khác nhau khác có thể được thực hiện, giả định rằng phần mô tả tổng quát được đề xuất trong bản mô tả này.

Ví dụ 1: Chọn lựa các protein liên kết kháng nguyên TIGIT

Các ABP TIGIT được chọn lựa từ thư viện tổng hợp của các kháng thể của người được biểu hiện và được thể hiện trên bề mặt của các tế bào nấm men ở dạng thức IgG, như được mô tả tổng quát, ví dụ, trong tài liệu: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; và Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670 (mỗi tài liệu được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), và cụ thể hơn là như được đề xuất dưới đây. Các trình tự và đặc điểm của các ABP được phân lập từ thư viện tái tổ hợp được đề xuất trong Bảng 5.

Tám thư viện nấm men tổng hợp nguyên sơ của người mà mỗi thư viện có độ đa dạng ~10^9 được nhân rộng như được mô tả trong WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; và Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670; mỗi tài liệu được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Đối với hai vòng chọn lựa đầu tiên, kỹ thuật phân loại hạt từ tính có sử dụng hệ thống Miltenyi MACS® được thực hiện, như được mô tả trong tài liệu: Siegel et al., *J. Immunol. Meth.*, 2004, 286:141-153. Nói một cách vắn gọn, các tế bào nấm men (~10^{10} tế bào/thư viện) được ủ với kháng nguyên TIGIT-Fc đã được biotin hóa trong dung dịch đệm rửa FACS (dung dịch muối được đệm phosphat

(PBS)/albumin huyết thanh bò (BSA) 0,1%). Sau khi rửa một lần bằng dung dịch đệm rửa lạnh như băng 50ml, viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm rửa 40ml, và streptavidin Microbeads™ 500µl (Miltenyi Biotec) được bổ sung vào nấm men và được ủ trong 15 phút ở 4°C. Tiếp theo, nấm men được tạo viên kết, được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm rửa 5ml, và được nạp lên trên cột LS của Miltenyi. Sau khi 5ml này được nạp, cột được rửa 3 lần bằng dung dịch đệm rửa FACS 3ml. Sau đó, cột này được lấy ra khỏi từ trường, và nấm men được rửa giải bằng 5ml môi trường tăng trưởng và sau đó, được làm tăng trưởng qua đêm. Các vòng phân loại sau đó được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Xấp xỉ 1×10^8 nấm men được tạo viên kết, được rửa ba lần bằng dung dịch đệm rửa, và được ủ với các mức nồng độ giảm dần của kháng nguyên dung hợp TIGIT-Fc đã được biotin hóa (100 đến 1nM) trong các điều kiện cân bằng ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nấm men được rửa hai lần và được nhuộm bằng các chất phản ứng thứ cấp LC-FITC (được pha loãng 1:100) và SA-633 (được pha loãng 1:500) hoặc EA-PE (được pha loãng 1:50) trong 15 phút ở 4°C. Sau khi rửa hai lần bằng dung dịch đệm rửa lạnh như băng, các viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm rửa 0,4ml và được chuyển sang các ống phân loại được bịt lưới lọc. Việc phân loại được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phân loại FACS ARIA (BD Biosciences) và các cổng phân loại được gán để chọn lựa ra các chất liên kết đặc hiệu so với đối chứng nền. Các vòng chọn lựa kế tiếp được sử dụng để làm giảm số chất liên kết không đặc hiệu bằng cách sử dụng các protein màng tan được từ các tế bào CHO (xem WO2014179363 và Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670, mỗi tài liệu được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn), và nhận diện các chất liên kết có ái lực được cải thiện đối với TIGIT bằng cách sử dụng kháng nguyên TIGIT-Fc. Sau vòng phân loại cuối cùng, nấm men được dàn ra đĩa và các cụm riêng biệt được lấy cho quá trình xác định đặc điểm và cho việc chỉ định các dòng vô tính cho quá trình làm trưởng thành ái lực.

Ví dụ 2: Làm trưởng thành ái lực

Quá trình tối ưu hóa các dòng vô tính nguyên sơ được thực hiện bằng cách sử dụng ba chiến lược làm trưởng thành: quá trình đa dạng hóa chuỗi nhẹ; quá trình đa dạng hóa CDR-H1 và CDR-H2; và thực hiện quá trình gây đột biến VH.

Quá trình đa dạng hóa chuỗi nhẹ: Các plasmit chuỗi nặng được chiết từ các sản phẩm đầu ra nguyên sơ (được mô tả trên đây) và được biến nạp vào thư viện chuỗi nhẹ có độ đa dạng là 1×10^6. Các lần chọn lựa được thực hiện như được mô tả trên đây với một

vòng phân loại MACS và hai vòng phân loại FACS bằng cách sử dụng kháng nguyên TIGIT-Fc đã được biotin hóa 10nM hoặc 1nM cho các vòng tương ứng.

Chọn lựa CDR-H1 và CDR-H2: Các CDR-H3 từ các dòng vô tính được chọn lựa từ quy trình đa dạng hóa chuỗi nhẹ được tái tổ hợp vào một thư viện được tạo ra trước có các biến thể CDR-H1 và CDR-H2 có độ đa dạng là 1×10^8 và các lần chọn lựa được thực hiện bằng cách sử dụng kháng nguyên HIS-TIGIT dạng monome. Áp suất ái lực được áp dụng bằng cách sử dụng các mức nồng độ giảm dần của kháng nguyên HIS-TIGIT được biotin hóa (100 đến 1nM) trong các điều kiện cân bằng ở nhiệt độ trong phòng.

Chọn lựa $V_H$mut: Các dòng vô tính thu được từ quy trình chọn lựa CDR-H1 và CDR-H2 được đưa vào các vòng làm trưởng thành ái lực phụ thêm thông qua phương pháp gây đột biến dựa trên PCR dễ bị lỗi của chuỗi nặng. Các lần chọn lựa được thực hiện bằng cách sử dụng HIS-TIGIT làm kháng nguyên nhìn chung như được mô tả trên đây nhưng có sự bổ sung là sử dụng việc phân loại FACS cho tất cả các vòng chọn lựa.

Ví dụ 3: Sản xuất và tinh chế kháng thể

Để sản xuất các lượng đủ của các kháng thể đã được chọn lựa dùng cho quá trình xác định đặc điểm thêm, các dòng vô tính nấm men được làm tăng trưởng đến mức bão hòa và sau đó, được kích thích trong 48 giờ ở 30°C trong khi vẫn lắc. Sau khi kích thích, các tế bào nấm men được tạo viên kết và các dịch nổi ở trên được thu hoạch dùng cho quá trình tinh chế. Các IgG được tinh chế bằng cách sử dụng cột protein A và được rửa giải bằng axit axetic, độ pH 2,0. Các đoạn Fab được tạo ra bằng quá trình phân giải bằng papain và được tinh chế trên KappaSelect® (GE Healthcare LifeSciences).

Các kháng thể cũng được tạo ra bằng quá trình chuyển nhiễm nhất thời các tế bào Expi293 theo quy trình của nhà sản xuất (Thermo Fisher), quá trình chuyển nhiễm nhất thời các tế bào CHO, hoặc quá trình biểu hiện ổn định các tế bào CHO. Các kháng thể được tinh chế bằng sắc ký Protein A.

Bảng 5. Các trình tự và các dòng mầm (GL) của các ABP TIGIT.

Ab	VH GL	CDR-H1[1]	CDR-H2[2]	CDR-H3[3]	Protein VH	VL GL	CDR-L1[4]	CDR-L2[5]	CDR-L3[6]	Protein VL
MAB1-IgG4	VH4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO: 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO: 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB2-IgG4	VH4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO: 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)

MAB3 -IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB4 -IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO: 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK

					(SEQ ID NO: 7)					(SEQ ID NO: 25)
MAB5 -IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFY NPSLKG (SEQ ID NO: 38)	ARDAAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB6 -IgG4	VH4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO: 51)	SIYYSGGTYY NPSLKS (SEQ ID	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA	VK3-20	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS

			NO: 39)		VYYCARDGVLTL NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 9)					RLEPEDFAVY YCQQHTVRPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 26)
MAB7 -IgG4	VH4-31	GSIES GVYY WG (SEQ ID NO: 52)	SIYY SGS TYY NPS LKS (SEQ ID NO: 40)	ARDG VLTLN KRSFD I (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTVSG GSIESGVYYWGWI RQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTA VYYCARDGVLTL NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VK3-20	RASQ SVSS SYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHT VRPP LT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSSY LAWYQQKPGQ APRLLIYGASS RATGIPDRFSG SGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVY YCQQHTVRPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 26)
MAB8 -IgG4	VH4-39	GSIAS GSYY WG	SIYY SGQ TYY	ARDG VLTLN KRSFD I	QLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGG SIASGSYYWGWIR QPPGKGLEWIGSI	VK3-20	RASQ SVSS SYLA	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHT VRPP LT	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSSY LAWYQQKPGQ

		(SEQ ID NO: 53)	NPS LKS (SEQ ID NO: 41)	(SEQ ID NO: 31)	YYSGQTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTA VYYCARDGVLTL NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 11)		(SEQ ID NO: 71)		(SEQ ID NO: 64)	APRLLIYGASS RATGIPDRFSG SGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVY YCQQHTVRPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 26)
MAB9 -IgG4	VH4-31	GSIES GLYY WG (SEQ ID NO: 54)	SIYY SGS TYY NPS LKS (SEQ ID NO: 40)	ARDG VLTLN KRSFD I (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTVSG GSIESGLYYWGWI RQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTA VYYCARDGVLTL NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 12)	VK3-20	RASQ SVSS SYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHT VRPP LT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSSY LAWYQQKPGQ APRLLIYGASS RATGIPDRFSG SGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVY YCQQHTVRPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 26)

MAB10-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALMVTVSS (SEQ ID NO: 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB11-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAL	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPP

					NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 14)	VK3-20	RASQ SVSS SYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHT VRPP LT (SEQ ID NO: 64)	LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 26)
MAB1 2-IgG4	VH4-31	GSIES GLYY WG (SEQ ID NO: 54)	SIYY SGS TYY NPS LKS (SEQ ID NO: 40)	ARDG VLALN KRSFD I (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTASG GSIESGLYYWGWI RQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTA VYYCARDGVLAL NKRSFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 15)					
MAB1 3-IgG4	VH1-46	YTFGN YYMH (SEQ ID NO: 58)	IINP SLG LTS YAQ KFQ G	ARGG RTTWI GAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFGNYYMHWV RQAPGQGLEWMG IINPSLGLTSYAQK FQGRVTMTRDTST	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID NO: 71)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYV VWPP LT (SEQ ID NO: 64)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRLLIYGAST RATGIPARFSG

			(SEQ ID NO: 42)		STVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGR TTWIGAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO: 16)		NO: 72)		NO: 65)	SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYVVVWPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 27)
MAB14-IgG4	VH1-46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO: 59)	IINP SLG LTS YAQ KFQ G (SEQ ID NO: 42)	ARGG RTTWI GAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFPAYYMHWV RQAPGQGLEWMG IINPSLGLTSYAQK FQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGR TTWIGAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO: 17)	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYV VWPP LT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRLLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYVVVWPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 27)
MAB15-IgG4	VH1-46	YTFRE YYMH	IINP SIGL TSY	ARGG RTTWI GAFDI	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFREYYMHWV	VK3-15	RASQ SVSS NLA	GASTR AT	QQYV VWPP LT	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL

		(SEQ ID NO: 60)	ARK FQG (SEQ ID NO: 43)	(SEQ ID NO: 33)	RQAPGQGLEWMG IINPSIGLTSYARKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARGGRT TWIGAFDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 18)		(SEQ ID NO: 72)	(SEQ ID NO: 69)	(SEQ ID NO: 65)	AWYQQKPGQ APRLLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYVVVWPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 27)
MAB16-IgG4	VH1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO: 60)	IINP SIGL TSY ARK FQG (SEQ ID NO: 43)	ARGG RTTWI GALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFREYYMHWV RQAPGQGLEWMG IINPSIGLTSYARKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARGGRT TWIGALDIWGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 19)	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYV VWPP LT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRLLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYVVVWPP LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 27)

MAB17-IgG4	VH1-46	YTFPAYYIH (SEQ ID NO: 61)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 44)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 20)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB18-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPP

			NO: 44)		TTWIGAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO: 21)					LTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO: 27)
MAB19-IgG4	VH1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO: 62)	VINP SMG ATS YAQ KFQ G (SEQ ID NO: 44)	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFTSHYMGWV RQAPGQGLEWMG VINPSMGATSYAQ KFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLH VSGSYYPAYLDY WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 22)	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYI VFPW T (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRHLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYIVFPW TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB20-IgG4	VH1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO: 62)	IINP SMG ATS YAQ KFQ G	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFTSHYMGWV RQAPGQGLEWVGI INPSMGATSYAQK FQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSE	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYI VFPW T (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRHLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS

			(SEQ ID NO: 46)		DTAVYYCARLHV SGSYYPAYLDYW GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 23)					SLQSEDFAVY YCQQYIVFPW TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB21-IgG4	VH1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO: 62)	IINP SMG ATS YTQ KFR G (SEQ ID NO: 47)	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKAS GYTFTSHYMGWV RQAPGQGLEWMG IINPSMGATSYTQK FRGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSE DTAVYYCARLHV SGSYYPAYLDYW GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 24)	VK3-15	RASQ SVSS NLA (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYI VFPW T (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATL SVSPGERATLS CRASQSVSSNL AWYQQKPGQ APRHLIYGAST RATGIPARFSG SGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVY YCQQYIVFPW TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)

[1] Bao gồm CDR-H1 như được xác định bằng cả hệ thống đánh số Chothia và hệ thống đánh số Kabat, bao gồm luôn cả các đường biên của cả hai hệ thống đánh số.

[2] Theo hệ thống đánh số Kabat.

[3] Theo hệ thống đánh số IMGT.

[4] Theo các hệ thống đánh số Kabat và Chothia.

[5] Theo các hệ thống đánh số Kabat và Chothia.

[6] Theo các hệ thống đánh số Kabat, Chothia, và IMGT.

Ví dụ 4: Xác định đặc điểm kháng thể

Các lần đo K_D bằng ForteBio: Mức liên kết theo định lượng của các kháng thể vào TIGIT của người, của chuột (SEQ ID NO: 3), của khỉ đuôi dài dạng monome tái tổ hợp được đo bằng cách sử dụng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học (BLI) bằng FORTEBIO®. Các lần đo ái lực của các kháng thể đã được chọn lựa được thực hiện nhìn chung như được mô tả trong tài liệu: Estep et al., *Mabs*, 2013, 5:270-278, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các lần đo ái lực bằng FORTEBIO được thực hiện bằng cách tải các IgG trực tuyến lên trên thiết bị cảm biến AHQ. Các thiết bị cảm biến được làm cân bằng ngoại tuyến trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 30 phút và sau đó, được theo dõi trực tuyến trong 60 giây vì mục đích thiết lập đường chuẩn. Cho các thiết bị cảm biến có các IgG đã được tải tiếp xúc với một nồng độ đơn lẻ của kháng nguyên (100nM) trong 3 phút. Sau đó, chúng được chuyển sang dung dịch đệm thử nghiệm trong 3 phút để đo tỷ lệ phân ly. Động lực học được phân tích bằng cách sử dụng mô hình liên kết 1:1. Phần tóm tắt về các lần đo K_D của các kháng thể liên kết một nồng độ đơn lẻ TIGIT của người, khỉ đuôi dài, và chuột (SEQ ID NO: 3) được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây.

Các lần đo K_D bằng MSD-SET: Các lần đo ái lực ở trạng thái cân bằng dung dịch của các kháng thể đã được chọn lựa liên kết vào TIGIT của người và của khỉ đuôi dài dạng monome tái tổ hợp được thực hiện nhìn chung như được mô tả trên đây. Xem tài liệu: Estep et al., trên đây, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Nói một cách vắn gọn, các lần chuẩn độ trạng thái cân bằng dung dịch (SET) được thực hiện trong PBS + BSA không có IgG 0,1% (PBSF) có kháng nguyên (monome TIGIT) được giữ không đổi ở 10-100pM và được ủ với các dịch pha loãng từ 3 lần đến 5 lần theo dãy của Fab hoặc các mAb bắt đầu ở mức 10pM-10nM. Các kháng thể (20nM trong PBS) được phủ lên trên các đĩa MSD-ECL liên kết tiêu chuẩn qua đêm ở 4°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, các đĩa được phong bế bằng BSA trong 30 phút trong khi vẫn lắc ở mức 700 vòng/phút, sau đó là ba lần rửa bằng dung dịch đệm rửa (PBSF + Tween 20 0,05%). Các mẫu SET được áp dụng và được ủ trên các đĩa này trong 150 giây trong khi vẫn lắc ở mức 700 vòng/phút, sau đó là một lần rửa. Kháng nguyên được bắt trên đĩa được phát hiện bằng streptavidin được đánh dấu sulfotag 250ng/ml trong PBSF bằng quá trình ủ trên đĩa trong 3 phút. Các đĩa được rửa ba lần bằng dung dịch đệm rửa và sau đó, được đọc trên công cụ MSD Sector Imager 2400 bằng cách sử dụng Read Buffer T 1x có chất hoạt động bề mặt. Kháng nguyên tự do tính theo phần trăm được vẽ đồ thị ở dạng hàm số của kháng thể đã

được chuẩn độ trong chương trình Prism và được vẽ theo điểm theo phương trình bậc hai để khai căn K_D. Để cải thiện thông lượng, các rôbot thao tác chất lỏng được sử dụng xuyên suốt các thử nghiệm MSD-SET, bao gồm cả quá trình điều chế mẫu SET.

Bảng 6: Các lần đo K_D đối với TIGIT của người, của cyno, và của chuột (SEQ ID NO: 3)

Kháng thể	ForteBio K_D (M) TIGIT His của người	ForteBio K_D (M) TIGIT His của cyno	ForteBio K_D (M) TIGIT His của chuột	MSD-SET K_D (M) TIGIT His của người	MSD-SET K_D (M) TIGIT His của cyno
MAB1	5,24E-10	2,64E-09	N.B.	5,40E-11	3,20E-10
MAB2	4,57E-10	1,57E-09	N.B.	2,50E-11	2,30E-10
MAB3	3,32E-10	8,02E-10	N.B.	8,10E-12	3,50E-11
MAB4	2,46E-10	3,69E-10	N.B.	5,00E-12	1,50E-11
MAB5	1,96E-10	8,98E-10	N.B.	4,90E-12	4,60E-11
MAB6	3,11E-09	1,75E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB7	2,54E-09	P.F.	N.B.	N.D	N.D
MAB8	3,13E-09	2,58E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB9	2,83E-09	9,35E-09	N.B.	N.D	N.D
MAB10	1,71E-09	6,55E-09	P.F.	1,10E-10	N.D
MAB11	2,47E-09	8,14E-09	N.B.	1,50E-10	N.D
MAB12	2,35E-09	6,57E-09	P.F.	5,60E-11	N.D
MAB13	1,44E-09	N.B.	N.B.	4,00E-10	N.D
MAB14	1,23E-09	N.B.	N.B.	3,80E-10	N.D
MAB15	5,26E-10	7,94E-08	N.B.	2,10E-10	N.D
MAB16	3,78E-10	7,04E-08	N.B.	7,00E-11	N.D
MAB17	4,29E-10	1,10E-07	N.B.	4,10E-11	N.D
MAB18	4,48E-10	7,20E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB19	P.F.	N.B.	N.B.	N.D	N.D
MAB20	P.F.	N.B.	N.B.	3,00E-11	N.D
MAB21	P.F.	N.B.	N.B.	8,00E-11	N.D

N.B.: Không phải chất liên kết hoặc chất liên kết yếu

P.F.: Độ vừa vặn kém (đáp ứng liên kết tốt có K_D không thể ghi nhận được dựa trên

mô hình xác định độ vừa vặn 1:1)

N.D.: Việc đo ái lực MSD không được thực hiện

Ví dụ 5: Đánh giá mức phong bế các phối tử TIGIT

Các nghiên cứu phong bế phối tử định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm về khả năng liên kết TIGIT bề mặt tế bào. Khả năng liên kết PVR-Fc hoặc PVRL2-Fc được đánh dấu theo kiểu huỳnh quang vào các tế bào Jurkat biểu hiện TIGIT của người được đo bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Một dãy dịch pha loãng của mỗi kháng thể kiểm nghiệm được ủ với các tế bào Jurkat TIGIT để đo khả năng của mỗi kháng thể trong việc phong bế khả năng liên kết PVR-Fc hoặc PVRL2-Fc và xác định trị số IC_{50} được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7: Trị số IC_{50} về khả năng phong bế phối tử của bộ thử nghiệm kháng thể

Kháng thể	IC_{50} PVR (nM)	IC_{50} PVRL2 (nM)
MAB1-IgG4	2,2	1,4
MAB2-IgG4	2,3	1,3
MAB3-IgG4	1,6	1,2
MAB4-IgG4	1,9	1,6
MAB5-IgG4	1,7	1,4
MAB6-IgG4	3,2	1,4
MAB7-IgG4	2,6	2
MAB8-IgG4	2,9	1,2
MAB9-IgG4	1,9	1,1
MAB10-IgG4	3,3	1
MAB11-IgG4	2	1,2
MAB12-IgG4	1,7	1,2
MAB13-IgG4	2,1	1,8
MAB14-IgG4	2,6	1,6
MAB15-IgG4	2,2	1,1
MAB16-IgG4	2,1	1,3
MAB17-IgG4	2,6	1,9
MAB18-IgG4	1,8	1,9

Kháng thể	IC_{50} PVR (nM)	IC_{50} PVRL2 (nM)
MAB19-IgG4	6,4	2
MAB20-IgG4	2,3	1,9
MAB21-IgG4	1	0,8

Ví dụ 6: Các thử nghiệm về khả năng liên kết TIGIT phụ thêm để đo ái lực và tính phản ứng chéo của các kháng thể với TIGIT

Ái lực của các kháng thể liên kết vào TIGIT của người được đo với nhiều mức nồng độ của kháng nguyên để đo động lực học về khả năng liên kết một cách chính xác hơn. Ngoài ra, mức liên kết theo định lượng của MAB10 vào TIGIT của người, của chuột (SEQ ID NO: 3), của khỉ đuôi dài được đo bằng cách sử dụng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học (BLI) và phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Hình 1A thể hiện dạng xếp thẳng hàng của TIGIT từ các loài khác nhau. Các độ đồng nhất tính theo phần trăm xuyên suốt toàn bộ protein TIGIT được tóm tắt trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8: Các độ đồng nhất tính theo phần trăm giữa các protein TIGIT của các loài khác nhau.

	Người	Khỉ đuôi dài	Chuột
Người	100	89,17	68,38
Khỉ đuôi dài	89,17	100	66,67
Chuột	68,38	66,67	100

Các lần đo động lực học của các kháng thể liên kết vào TIGIT của người, khỉ đuôi dài, và chuột

Các ái lực liên kết và động lực học của các kháng thể liên kết vào TIGIT-His của người được đo bằng cách sử dụng công cụ Octet® QKe (ForteBio) trong phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trên đây trong Ví dụ 4 nhưng với nhiều mức nồng độ của kháng nguyên được sử dụng. Ngoài ra, khả năng liên kết MAB10 vào TIGIT-His của khỉ đuôi dài và chuột (SEQ ID NO: 3) được đo. Chiến lược bắt các kháng thể kháng TIGIT trên các thiết bị cảm biến sau quá trình kết hợp/phân ly của các protein TIGIT dạng monome được sử dụng để tránh các tác dụng ái tính trong thử nghiệm. Phép phân tích BLI được thực hiện ở 29°C bằng cách sử dụng dung dịch đệm động lực học 1X (ForteBio) làm

dung dịch đệm thử nghiệm. Các thiết bị cảm biến sinh học bắt Fc kháng IgG của người (AHC) (ForteBio) trước tiên được ngâm trước trong dung dịch đệm thử nghiệm trong năm phút. Kháng thể kháng TIGIT (5µg/ml) được bắt trên thiết bị cảm biến trong 300 giây. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 120 giây để thiết lập đường chuẩn trước khi đo khả năng liên kết vào mỗi protein TIGIT. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng vào các mức nồng độ khác nhau của TIGIT-His của người (12,4 đến 0,8nM hoặc 6,2 đến 0,8nM, các dịch pha loãng 2 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm), TIGIT -His của khỉ đuôi dài (24,6 đến 1,5nM hoặc 12,3 đến 1,5nM, các dịch pha loãng 2 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm, chỉ đối với MAB10 mà thôi), hoặc TIGIT-His của chuột (303 đến 4,7nM, các dịch pha loãng 2 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm, chỉ đối với MAB10 mà thôi) trong 300 giây hoặc 600 giây, tùy thuộc vào thử nghiệm, để đo mức kết hợp. Mức phân ly của TIGIT được đo bằng cách nhúng các thiết bị cảm biến vào dung dịch đệm thử nghiệm trong 600, 1200, hoặc 1800 giây, tùy thuộc vào thử nghiệm (600 giây chỉ được sử dụng cho TIGIT-His của chuột mà thôi). Mức khuấy ở tất cả các bước là 1000 vòng/phút.

Các thông số động lực học được tạo ra bằng Phần mềm Phân tích Dữ liệu Octet® Phiên bản 8.2.0.7 bằng cách sử dụng phép trừ tham chiếu, phép chỉnh sửa liên bước dựa trên độ phân ly, mô hình liên kết 1-với-1, và độ vừa vặn toàn thể (R_{max} không được liên kết bằng thiết bị cảm biến). Các trị số hằng số tốc độ kết hợp (k_a), hằng số tốc độ phân ly (k_d) và hằng số cân bằng (K_D) được tính trung bình một cách riêng biệt xuyên suốt các thử nghiệm, và phần tóm tắt về dữ liệu về các kháng thể liên kết vào TIGIT của người được thể hiện trong Bảng 9. Phần tóm tắt về MAB10 liên kết vào TIGIT dạng monome của người, khỉ đuôi dài, và chuột (SEQ ID NO: 3) được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 9: Động lực học đa nồng độ của kháng thể TIGIT đối với khả năng liên kết TIGIT của người

Kháng thể	Giá trị trung bình của k_a (1/Ms)	Giá trị trung bình của K_d (1/s)	Giá trị trung bình của K_D (M)	n
MAB2	3,2E+05	2,3E-04	7,1E-10	2
MAB4	7,0E+05	6,3E-05	8,1E-11	3
MAB5	7,7E+05	1,4E-04	1,9E-10	2
MAB9	1,6E+06	8,5E-04	5,6E-10	2
MAB10	2,0E+06	3,8E-04	2,4E-10	6

MAB11	1,3E+06	3,5E-04	2,8E-10	2
MAB12	1,5E+06	2,4E-04	1,6E-10	2
MAB15	1,1E+06	6,6E-04	5,8E-10	2
MAB16	4,5E+05	3,5E-04	1,1E-09	3
MAB18	7,5E+05	5,9E-04	8,1E-10	3
MAB20	8,9E+05	3,8E-04	4,6E-10	2
MAB21	1,4E+06	5,0E-04	3,6E-10	2

Bảng 10: Các thông số động lực học của MAB10 đối với khả năng liên kết của người, khỉ đuôi dài, và chuột

Loài	k_a trung bình (1/Ms)	K_d trung bình (1/s)	K_D trung bình (M)	số lượng
Người	2,0E+06	3,8E-04	2,4E-10	6
Khỉ đuôi dài	7,9E+05	4,6E-03	6,2E-09	5
Chuột	-	-	>7,0E-07*	3

*K_D không thể được xác định do mức liên kết tối thiểu (đáp ứng liên kết rất thấp), thể hiện rằng khả năng liên kết bất kỳ là kém hơn giới hạn của tính nhạy cảm của công cụ.

Các lần đo K_D về khả năng liên kết vào các tế bào được xử lý bằng công nghệ để biểu hiện TIGIT

K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trong các dòng tế bào đã được xử lý bằng công nghệ được đo bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Các tế bào Jurkat (bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, ATCC® TIB-152™) được xử lý bằng công nghệ để biểu hiện một cách vững chắc TIGIT của khỉ đuôi dài hoặc của người, và các tế bào CHO-K1 được xử lý bằng công nghệ để biểu hiện một cách vững chắc TIGIT của chuột (SEQ ID NO: 3). Các trị số K_D được thể hiện trong Bảng 11. Các trị số K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT của khỉ đuôi dài và của người bề mặt tế bào là rất tương tự nhau.

Bảng 11: Đo K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trên các tế bào được xử lý bằng công nghệ

Dòng tế bào	K_D trung bình (M)	số lượng
Jurkat TIGIT của người	5,1E-10	2
Jurkat TIGIT của khỉ đuôi dài	4,0E-10	1
CHO-K1 TIGIT của chuột	9,8E-9	1

Các lần đo K_D đối với khả năng liên kết vào các tế bào sơ cấp

K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trên các tế bào sơ cấp được đo bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy. Đối với cả PBMC của người và PBMC của khỉ đuôi dài, các tế bào T CD8+ đã có mức biểu hiện TIGIT có thể phát hiện được cao nhất, và do đó, được sử dụng để tính toán khả năng liên kết của MAB10 vào các tế bào sơ cấp ở các loài này. Vì các mục đích của phép phân tích, các tế bào T CD8+ được định nghĩa là các tế bào có kích cỡ bạch huyết bào và tính chất hạt mà biểu hiện dạng kết hợp dấu ấn phân tử sau đây: CD3+CD4-CD8+. Theo cách tương tự, các Treg của chuột đã biểu lộ mức liên kết MAB10 cao nhất, và do đó, được sử dụng cho các tính toán này. Các Treg của chuột được định nghĩa là các tế bào CD4+CD8-CD25+FoxP3+ có kích cỡ bạch huyết bào và tính chất hạt. Các trị số K_D được thể hiện trong Bảng 12. Các trị số K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT của khỉ đuôi dài và của người bề mặt tế bào trên các tế bào sơ cấp là rất tương tự nhau.

Bảng 12: Đo K_D của MAB10 liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trên các tế bào sơ cấp

Các tế bào	K_D trung bình (M)	số lượng
CD8 của người	1,3E-9	2
CD8 của khỉ đuôi dài	2,8E-9	2
Các Treg của chuột	2,5E-8	2

Kháng thể khả năng liên kết vào PVRL4 của người

Để xác nhận tính đặc hiệu của các kháng thể kháng TIGIT, khả năng liên kết vào PVRL4 của người, thành viên họ Ig có liên quan gần gũi nhất với TIGIT (độ đồng nhất 29% trong vùng có độ tương đồng ngoại bào), được đo bằng BLI. Hình 1B thể hiện dạng xếp thẳng hàng của các miền ngoại bào PVRL4 và TIGIT của người. Phép phân tích BLI được thực hiện ở 30°C bằng cách sử dụng dung dịch đệm động lực học 1X làm dung dịch đệm thử nghiệm. Trước tiên, các thiết bị cảm biến AHC được ngâm trước trong dung dịch đệm thử nghiệm trong khoảng thời gian lâu hơn 5 phút. Kháng thể (5µg/ml) được bắt trên thiết bị cảm biến trong 300 giây. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 120 giây để thiết lập đường chuẩn trước khi đo khả năng liên kết vào protein PVRL4-His của người. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng vào PVRL4-His của người(200nM trong dung dịch đệm thử nghiệm) trong 200 giây để đo mức kết hợp. Sau đó, mức phân ly PVRL4 được đo bằng cách nhúng các thiết bị cảm biến vào dung dịch

đệm thử nghiệm trong 200 giây. Các kết quả được phân tích bằng cách sử dụng Phần mềm Phân tích Dữ liệu Octet® Phiên bản 8.2.0.7. Từ MAB1 đến MAB21 đã không liên kết PVRL4, vì vậy thể hiện rằng các MAB được bộc lộ trong bản mô tả này là đặc hiệu ở mức cao đối với TIGIT.

Ví dụ 7: Sản xuất IL-2 trong các tế bào Jurkat được xử lý bằng công nghệ để đáp ứng với quá trình truyền tín hiệu TIGIT của người sau quá trình điều trị bằng kháng thể kháng TIGIT

Thử nghiệm dùng để kiểm tra khả năng của các kháng thể trong việc ức chế chức năng của TIGIT được phát triển bằng cách sử dụng hai dòng tế bào đã được xử lý bằng công nghệ. Thử nghiệm đồng nuôi cấy này được phát triển để bắt chước sự tương tác của tế bào T biểu hiện TIGIT với tế bào thứ hai biểu hiện phối tử TIGIT (PVR và PVRL2), vì vậy mà sao chép khả năng của TIGIT trong việc ức chế sự hoạt hóa tế bào T. Sự tương tác này gây ra hiện tượng ức chế chức năng tế bào T (ví dụ, giải phóng xytokin) trong tế bào biểu hiện TIGIT. Các tế bào Jurkat (bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính) biểu hiện IL-2 một cách bình thường sau khi kích thích thụ thể tế bào T (bằng cách sử dụng các kháng thể chất chủ vận kháng CD28 và kháng CD3). Mức biểu hiện của TIGIT trong các tế bào Jurkat thường làm giảm mức biểu hiện IL-2 do các kháng thể chất chủ vận kháng CD3/CD28 kích thích nếu PVR và/hoặc PVRL2 có mặt và được liên kết vào TIGIT, vì vậy mà cung cấp tín hiệu có tính ức chế cho tế bào Jurkat. Do đó, dòng tế bào Jurkat được xử lý bằng công nghệ để biểu hiện TIGIT của người.

Dòng tế bào thứ hai, HT-1080 (dòng tế bào ung thư mô trung bì xơ của người, ATCC® CCL121™), được xử lý bằng công nghệ để biểu hiện kháng thể Fv chuỗi đơn (scFv) kháng CD3 được kết nối màng mà có thể cung cấp tín hiệu hoạt hóa cho các tế bào Jurkat TIGIT. Tín hiệu hoạt hóa cũng được tăng cường bằng cách lấy vào kháng thể chất chủ vận kháng CD28 tan được. Các tế bào HT-1080 biểu hiện mức PVR và PVRL2 cao một cách tự nhiên, vì vậy mà đem lại phối tử cho TIGIT trong thử nghiệm đồng nuôi cấy HT-1080 kháng CD3/Jurkat TIGIT. Trong thử nghiệm đồng nuôi cấy này, các kháng thể chất đối kháng TIGIT làm tăng mức sản xuất của IL-2 so với các kháng thể đối chứng âm tính. Tổng quan về hệ thống thử nghiệm này được thể hiện trong Hình 3.

Thử nghiệm đồng nuôi cấy được sử dụng để xác định EC_{50} của các kháng thể kháng TIGIT bằng việc điều trị bằng một khoảng liều lượng của kháng thể. EC_{50} được đo đối với

các kháng thể kháng TIGIT MAB1-MAB21, cũng như kháng thể của chuột túi má kháng của chuột nhắt SEC1 (xem Ví dụ 8) và kháng thể kháng TIGIT kháng của người thương mại MBSA43 (sẵn có, ví dụ, từ eBioscience, Cat. No. 16-9500). Các dịch nổi ở trên được thu hoạch như được mô tả trên đây 24 giờ sau điều trị và được phân tích bằng IL-2 ELISA. Phần tóm tắt về các trị số EC_{50} đã được xác định bằng thử nghiệm ở các tế bào Jurkat TIGIT của người là trong Bảng 13. Như có thể nhìn thấy trong Bảng 13, tất cả các MAB ngoại trừ MAB13, MAB 14, MAB 16, và SEC1, phát huy tốt hơn trong thử nghiệm này so với kháng thể thương mại MBSA43.

Bảng 13: Các trị số EC_{50} trung bình trong thử nghiệm đồng nuôi cấy Jurkat TIGIT của người

Kháng thể	EC_{50} trung bình (nM)
MAB1	0,22
MAB2	0,31
MAB3	0,33
MAB4	0,34
MAB5	0,34
MAB6	dữ liệu không sẵn có
MAB7	0,25
MAB8	0,24
MAB9	0,06
MAB10	0,14
MAB11	0,24
MAB12	0,16
MAB13	1,40
MAB14	0,71
MAB15	0,21
MAB16	1,11
MAB17	0,13
MAB18	0,25
MAB19	0,20

MAB20	0,68
MAB21	0,61
SEC1 (xem dưới đây)	8,46
MBSA43	0,45

Ngoài ra, thử nghiệm đồng nuôi cấy Jurkat được lặp lại với MAB10 bằng cách sử dụng thể phân lập được tái tạo dòng vô tính của các tế bào HT1080 scFv kháng CD3. Hình 4A thể hiện các đường cong EC_{50} từ thử nghiệm làm ví dụ so sánh MAB10 và đối chứng IgG4. Thử nghiệm đó được thực hiện 3 lần, và EC_{50} trung bình là 0,11nM.

Như được mô tả trên đây đối với các tế bào Jurkat biểu hiện TIGIT của người, thử nghiệm kích thích đồng nuôi cấy được thiết lập với các tế bào HT-1080 scFv kháng CD3 với sự có mặt của các tế bào Jurkat biểu hiện TIGIT của khỉ đuôi dài và chất kháng CD28 tan được của người. Hình 4B thể hiện các đường cong EC_{50} từ thử nghiệm làm ví dụ so sánh MAB10 và đối chứng IgG4. Như được thể hiện trong Hình 4B, MAB10 kích thích quá trình sản xuất IL-2 trong các tế bào Jurkat biểu hiện TIGIT của khỉ đuôi dài, trong khi đó đối chứng kiểu tương đương IgG4 thì không. EC_{50} trung bình của MAB10 trong thử nghiệm đồng nuôi cấy HT-1080 kháng CD3/Jurkat TIGIT của khỉ đuôi dài được xác định là 2,87nM.

Ví dụ 8: Xác định đặc điểm kháng thể kháng TIGIT "SEC1"

Các nghiên cứu phụ thêm được thực hiện để xác định đặc tính kháng thể kháng TIGIT 10A7 của chuột túi má (được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu: U.S. Pat. Pub. No. 20090258013). Kháng thể 10A7 được định dạng lại theo hai cách khác nhau để sử dụng trong nghiên cứu này. Cách thứ nhất là để tạo ra kháng thể thể khảm có các vùng biến đổi của chuột túi má và IgG4 S228P của người (chuỗi nặng S228P của người, SEQ ID NO:73) và các vùng hằng định kappa (các vùng hằng định được sử dụng cho MAB10, SEQ ID NO:75). Cách thứ hai là để tạo ra kháng thể thể khảm có các vùng biến đổi của chuột túi má và N297A IgG2a của chuột và các vùng hằng định kappa (chuỗi nặng: SEQ ID NO:77; chuỗi nhẹ: SEQ ID NO:79). Các vùng biến đổi của các kháng thể được đề xuất ở các SEQ ID NO:74, 76, 78 và 80. Các kháng thể 10A7 đã được định dạng lại trong bản mô tả này được gọi là "SEC1".

Các lần đo động lực học của SEC1 liên kết vào TIGIT của người, khỉ đuôi dài, và

chuột tái tổ hợp

Các ái lực liên kết và động lực học về khả năng liên kết của N297A IgG2a của chuột SEC1 vào TIGIT-His của người, TIGIT -His của khỉ đuôi dài, và TIGIT-His của chuột (SEQ ID NO: 3) được đo bằng cách sử dụng BLI bằng công cụ Octet QKe. Chiến lược bắt SEC1 trên các thiết bị cảm biến, sau đó là quá trình kết hợp/phân ly các protein TIGIT dạng monome được sử dụng để tránh các tác dụng ái tính trong thử nghiệm. Phép phân tích BLI được thực hiện ở 29°C bằng cách sử dụng dung dịch đệm động lực học 1X (ForteBio) làm dung dịch đệm thử nghiệm. Trước tiên, thiết bị cảm biến sinh học bắt Fc kháng IgG của chuột (AMC) (ForteBio) được ngâm trước trong dung dịch đệm thử nghiệm trong khoảng thời gian lâu hơn 5 phút. N297A IgG2a của chuột SEC1 (5µg/ml) được bắt trên thiết bị cảm biến trong 300 giây. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 120 giây để thiết lập đường chuẩn trước khi đo khả năng liên kết vào mỗi protein TIGIT. Sau đó, các thiết bị cảm biến được nhúng vào các mức nồng độ khác nhau của TIGIT-His của người (33,8 đến 1,25nM, các dịch pha loãng 3 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm), TIGIT -His của khỉ đuôi dài (302,8 đến 0,42nM, các dịch pha loãng 3 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm), hoặc TIGIT-His của chuột (33 đến 1,22nM, các dịch pha loãng 3 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm) trong 300 giây để đo mức kết hợp. Sau đó, mức phân ly TIGIT được đo bằng cách nhúng các thiết bị cảm biến vào dung dịch đệm thử nghiệm trong 600 giây. Mức khuấy ở tất cả các bước là 1000 vòng/phút. Các thông số động lực học và các biểu đồ cảm biến được tạo ra bằng Phần mềm Phân tích Dữ liệu Octet® bằng cách sử dụng phép trừ tham chiếu, phép chỉnh sửa liên bước dựa trên độ phân ly, mô hình liên kết 1 với 1, và độ vừa vặn toàn thể (Rmax không được liên kết bằng thiết bị cảm biến). Các trị số K_D được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14: Các thông số động lực học của N297A IgG2a SEC1về khả năng liên kết TIGIT

Loài	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Human	1,7E+06	7,9E-03	4,7E-09
Khỉ đuôi dài	Không có khả năng liên kết		
Chuột	1,9E+06	6,0E-04	3,2E-10

Các lần đo K_D về khả năng liên kết vào các tế bào sơ cấp

K_D của SEC1 (IgG4 S228P) liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trên các tế bào sơ cấp được đo bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy như được mô tả trong

Ví dụ 6. Đối với cả PBMC của người và PBMC của khỉ đuôi dài, các tế bào T CD8+ đã có mức biểu hiện TIGIT có thể phát hiện được cao nhất, và do đó, được sử dụng để tính toán khả năng liên kết SEC1 vào các tế bào sơ cấp ở các loài này. Vì các mục đích của phép phân tích, các tế bào T CD8+ được định nghĩa là các tế bào có kích cỡ bạch huyết bào và tính chất hạt mà biểu hiện dạng kết hợp dấu ấn phân tử sau đây: CD3+CD4-CD8+. Theo cách tương tự, các Treg của chuột đã biểu lộ mức biểu hiện cao nhất của TIGIT, và do đó, được sử dụng cho các tính toán này. Các Treg của chuột được định nghĩa là các tế bào CD4+CD8-CD25+FoxP3+ có kích cỡ bạch huyết bào và tính chất hạt. Các trị số K_D được thể hiện trong Bảng 15.

Bảng 15: Đo K_D của SEC1 liên kết vào TIGIT bề mặt tế bào trên các tế bào sơ cấp

Các tế bào	K_D Trung bình (M)	số lượng
CD8 của người	3,6E-9	1
CD8 của khỉ đuôi dài	Không có khả năng liên kết	1
Các Treg của chuột	4,1E-10	2

Thử nghiệm HT-1080 kháng CD3/Jurkat TIGIT được xử lý bằng công nghệ

SEC1 đối kháng chức năng TIGIT trong thử nghiệm đồng nuôi cấy HT-1080 kháng CD3/Jurkat TIGIT của người được xử lý bằng công nghệ được mô tả trong Ví dụ 7. Thử nghiệm này được thực hiện 3 lần, và EC_{50} trung bình là 8,5nM. Trong phép so sánh, EC_{50} trung bình của MAB10 trong thử nghiệm này là 0,14nM.

Giống như MAB10, SEC1 đã được mô tả là kháng thể phong bế phối tử, và cả hai kháng thể đều ức chế chức năng của TIGIT trong thử nghiệm đồng nuôi cấy HT-1080 scFv kháng CD3/Jurkat TIGIT được xử lý bằng công nghệ.

Ví dụ 9: Sự tăng về mức sản xuất xytokin ở các tế bào T của người được kích thích ở dưới mức tối ưu sau quá trình điều trị bằng MAB10

Một nghiên cứu được phát triển để xác định xem liệu MAB10 có hiệu nghiệm trong hệ thống *in vitro* tế bào bằng cách sử dụng các tế bào T sơ cấp của người thu được từ các đối tượng cho khỏe mạnh. Hai dạng thử nghiệm khác nhau được sử dụng: kích thích các tế bào T trong hỗn hợp gồm các PBMC và kích thích các tế bào T CD4+ sau khi phân lập từ các PBMC. TIGIT được biểu hiện ở các tế bào T CD8+ trong khối u suy kiệt, tế bào NK và tế bào T có tính điều hòa. Nghiên cứu này được thiết kế để nhận diện và thu được các tế bào T sơ cấp của người biểu hiện TIGIT dễ tìm hơn để sử dụng làm hệ thống thay thế

cho các tế bào đích trong khối u.

Ở các tế bào T CD4+, mức biểu hiện TIGIT chủ yếu bị giới hạn vào các tế bào nhớ (CD45RO+). Sự kích thích dưới mức tối ưu các tế bào T CD4+ cho phép thực hiện thử nghiệm về độ hiệu nghiệm của MAB10 bằng cách đo mức sản xuất tăng của IFN-γ sau quá trình ức chế các tương tác TIGIT – phối tử.

Các tế bào T sơ cấp của người là thu được từ các đối tượng cho khỏe mạnh. Tổng tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ các chế phẩm tách bạch cầu và các tế bào T CD4+ lại được phân lập từ các PBMC.

PBMC được tinh chế bằng cách sử dụng gradien mật độ Ficoll®. Sau đó, PBMC được sử dụng để tinh chế các tế bào CD4+ bằng cách sử dụng phương pháp chọn lựa âm tính (kit phân lập tế bào T CD4, Miltenyi) tuân theo quy trình của nhà sản xuất.

Phép phân tích FACS về các dấu ấn cốt yếu trên các tế bào T CD4+ của người.

Các tế bào T CD4+ được kích thích ở dưới mức tối ưu bằng kháng thể kháng CD3 được liên kết vào đĩa (1µg/ml) và kháng thể kháng CD28 tan được (2µg/ml) trong 60 giờ. Đối với quá trình nhuộm và phép phân tích FACS, các tế bào từ mẫu được kích thích và mẫu không được kích thích được sử dụng. Các kháng thể sau đây được sử dụng cho quá trình nhuộm: kháng thể kháng TIGIT-PE-Cy7, kháng thể kháng PVR-PE, kháng thể kháng CD4-APC-eFluor780 và kháng thể kháng CD45RA-APC, kháng thể kháng CD45RO PerCP-eFluor710, và CD226-FITC. Các tế bào được phân tích bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy bằng cách sử dụng công cụ BD LSRFortessa™.

Sự kích thích dưới mức tối ưu của các PBMC là đạt được bằng quá trình bổ sung các mức nồng độ thấp của kháng thể kháng CD3 (0,2µg/ml). Sự kích thích dưới mức tối ưu của các tế bào T CD4+ là đạt được bằng cách nuôi cấy các tế bào trên các đĩa đáy bằng 96 lỗ mà đã được phủ trước bằng 1µg/ml kháng thể kháng CD3 và 2µg/ml kháng thể kháng CD28 tan được. Sau 60 giờ nuôi cấy, các dịch nổi ở trên được thu gom và đông lạnh dùng cho quá trình định lượng xytokin bằng cách sử dụng công nghệ ELISA, AlphaLISA® hoặc multiplex/Luminex®. Tác dụng của việc bổ sung MAB10 được đem so sánh với việc bổ sung kháng thể IgG4 đối chứng không đặc hiệu.

Các tế bào T CD4+ đã được tinh chế được để vậy không kích thích hoặc được kích thích trong 60 giờ bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD3 được liên kết vào đĩa (1µg/ml) và kháng thể kháng CD28 tan được (2µg/ml). Phép phân tích FACS được thực hiện trên cả tế bào không được kích thích (Hình 5A) và tế bào được kích thích (Hình 5B). Tỷ lệ phần

trăm của quần thể và cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được tính toán. Phép phân tích quá trình biểu hiện về các dấu ấn tế bào TIGIT, PVR, và CD226 trước và sau quá trình hoạt hóa đã thể hiện rằng tỷ lệ phần trăm của cả tế bào dương tính với PVR và tế bào dương tính với CD226 làm tăng sau khi hoạt hóa. Đối với TIGIT, tỷ lệ phần trăm của các tế bào dương tính với TIGIT chỉ làm tăng một cách vừa phải với các điều kiện hoạt hóa này, nhưng các trị số MFI đã thể hiện hiện tượng điều hòa tăng rõ ràng mức biểu hiện TIGIT trong quần thể tế bào dương tính. Phép phân tích FACS cũng đã xác nhận rằng mức biểu hiện TIGIT chủ yếu bị giới hạn vào các tế bào nhớ (CD45RO+). Các tế bào T CD4+ từ đối tượng cho tiêu biểu được nhuộm đối với các dấu ấn CD45RA (dấu ấn tế bào T nguyên sơ) và CD45RO (dấu ấn tế bào T nhớ hoặc được hoạt hóa) để biệt hóa các tế bào nhớ T và nguyên sơ. Các mức biểu hiện của TIGIT được phân tích trong mỗi quần thể trong số các quần thể này (xem Hình 5C).

Các PBMC đã được tinh chế thu được từ các đối tượng cho khỏe mạnh được kích thích trong 60 giờ bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD3 tan được (0,2µg/ml) với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của MAB hoặc kháng thể IgG4 đối chứng. Các dịch nổi ở trên của môi trường nuôi cấy tế bào được thu gom và được sử dụng để đo mức sản xuất xytokin gây viêm. Phép phân tích các mẫu từ hai đối tượng cho là người, được minh họa trong các Hình 6A-6K, thể hiện rằng việc điều trị bằng mỗi MAB trong số các MAB kích thích quá trình điều hòa tăng IFN-γ. Sau đó, MAB10 được sử dụng để kích thích quá trình sản xuất một vài xytokin gây viêm trong các PBMC từ Đối tượng cho 1, bao gồm cả yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF, Hình 6L), độc tố bạch huyết bào alpha (LT-α, Hình 6M), và interferon gamma (IFN-γ, Hình 6N). Phép phân tích biểu đồ EC_{50} của IFN-γ được thể hiện trong Hình 6O. Các PBMC từ Đối tượng cho 2 được điều trị theo cách tương tự bằng MAB10 và xytokin được kích thích như được thể hiện trong Hình 7A (IFN-γ), Hình 7B (TNF), Hình 7C (IL-6), Hình 7D (GM-CSF), và Hình 7E (LT-α). Trị số EC_{50} của MAB10 trong thử nghiệm này ở hai đối tượng cho được kiểm tra được tính trung bình là ~16nM, bằng cách xác định nồng độ của MAB10 cần thiết để kích thích 50% mức tăng về tín hiệu IFN-γ, TNF và LT-α. Phần tóm tắt về dữ liệu TNF của hai đối tượng cho (Hình 6) được thể hiện trong Bảng 16.

Bảng 16: Phần tóm tắt dữ liệu của hai đối tượng cho (TNF được phân tích)

Đối tượng cho	EC_{10} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{90} (nM)
1	5,02	12,60	31,59

2	18,86	20,60	22,49
Trung bình	11,94	16,60	27,04

Các tế bào T CD4+ được tinh chế thu được từ 3 đối tượng cho khỏe mạnh khác nhau được kích thích trong 60 giờ bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD3 được liên kết vào đĩa (1µg/ml) và kháng thể kháng CD28 tan được (2µg/ml) với sự có mặt của các nồng độ khác nhau của kháng thể IgG4 đối chứng hoặc MAB10. Các dịch nổi ở trên của môi trường nuôi cấy tế bào được thu gom và được sử dụng để đo mức sản xuất IFN-γ

Trong các tế bào T CD4+ được kích thích ở dưới mức tối ưu này, việc bổ sung MAB10 đem lại quá trình điều hòa tăng IFN-γ theo phương thức phụ thuộc vào liều lượng ở tất cả ba đối tượng cho, thể hiện chức năng đối kháng kháng TIGIT của MAB10 (xem Hình 8A (Đối tượng cho 1), Hình 8B (Đối tượng cho 2), và Hình 8C (Đối tượng cho 3)). Mức sản xuất IFN-γ trong các tế bào được điều trị bằng MAB10 (các vạch đen) hoặc đối chứng kiểu tương đương IgG4 (các vạch xám nhạt) được thể hiện ở ô bên trái của mỗi Hình. Trị số trung bình EC_{50} của MAB10 trong thử nghiệm này được tính toán là 1,02nM bằng cách xác định nồng độ của MAB10 cần thiết để kích thích 50% mức tăng về tín hiệu IFN-γ (được vẽ đồ thị ở ô bên phải của mỗi hình trong số các Hình 8A-8C). Dữ liệu được tóm tắt trong bảng 17.

Bảng 17: Phần tóm tắt dữ liệu của ba đối tượng cho

Đối tượng cho	EC_{10} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{90} (nM)
1	0,37	1,00	2,72
2	0,85	0,94	1,04
3	1,05	1,12	1,19
Trung bình	0,75	1,02	1,65

Như được mô tả trên đây, việc bổ sung MAB10 vào các tế bào T của người được kích thích ở dưới mức tối ưu đối kháng chức năng TIGIT và kích thích quá trình điều hòa tăng của các xytokin gây viêm (ví dụ, IFN-γ và TNF) khi so với kháng thể IgG4 đối chứng không đặc hiệu. Tác dụng này là phụ thuộc vào liều lượng với EC_{50} được ước tính là 1nM đối với thử nghiệm tế bào T CD4+ được phân lập. Các dữ liệu này biểu lộ độ hiệu nghiệm *in vitro* của MAB10 ở các tế bào T sơ cấp bình thường của người.

Ví dụ 10: Xác định đặc điểm MAB10 trong thử nghiệm sinh học kết hợp PD-1/TIGIT

PD-1 là thụ thể có tính ức chế miễn dịch được biểu hiện trên các tế bào T được hoạt

hóa và các tế bào B và đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa các đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên khối u và tự kháng nguyên. Quá trình gài PD-1 bởi một trong hai phối tử của nó, PD-L1 hoặc PD-L2, trên tế bào liền kề ức chế quá trình truyền tín hiệu thụ thể tế bào T (TCR) và sự tăng sinh do TCR làm trung gian, sự hoạt hóa phiên mã và mức sản xuất xytokin. Các kháng thể trị liệu và các protein dung hợp Fc được thiết kế để phong bế sự tương tác PD-1/PD-L1 thể hiện các kết quả đầy hứa hẹn trong các thử nghiệm lâm sàng dùng cho việc điều trị một loạt bệnh ung thư.

Thử nghiệm Sinh học Kết hợp PD-1/TIGIT (Promega) là cơ chế liên quan về mặt sinh học của thử nghiệm dựa trên tác dụng mà có thể được sử dụng để đo độ công hiệu và tính ổn định của các kháng thể và các sản phẩm sinh học khác được thiết kế để phong bế các tương tác PD-1/PD-L1 và TIGIT/CD155 ở dạng kết hợp. Thử nghiệm này gồm hai dòng tế bào được xử lý bằng công nghệ về mặt gen: các tế bào tác động PD-1/TIGIT, đây là các tế bào T Jurkat biểu hiện một cách vững chắc PD-1 của người, TIGIT, và gen chỉ thị luxiferaza, và các tế bào PD-L1/CD155 APC/CHO-K1, đây là các tế bào CHO-K1 biểu hiện một cách vững chắc PD-L1 của người, CD155 của người, và protein bề mặt tế bào (trong trường hợp này, TIGIT) được thiết kế để hoạt hóa các TCR cùng gốc theo phương thức độc lập với kháng nguyên.

Khi hai loại tế bào này được đồng nuôi cấy, các tương tác PD-1/PD-L1 và TIGIT/CD155 ức chế quá trình truyền tín hiệu TCR và hoạt tính luxiferaza. Việc bổ sung kháng thể, ví dụ, ABP được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, mà liên kết TIGIT và phong bế quá trình liên kết phối tử (ví dụ, CD155), ở dạng kết hợp với một kháng thể thứ hai mà phong bế sự tương tác của PD-1 với phối tử của nó (ví dụ, PD-L1), giải phóng tín hiệu có tính ức chế và đem lại quá trình truyền tín hiệu TCR và hoạt tính luxiferaza do NFAT làm trung gian.

Hình 9A thể hiện các kết quả của thử nghiệm mà trong đó tỷ lệ 1:1 giữa MAB10 và pembrolizumab (kháng thể kháng PD-1) được sử dụng. Nồng độ của mỗi kháng thể là 25, 10, 4, 1,6, 0,64, 0,256, 0,1024, 0,04096, và 0,016384µg/ml. IgG4 không được hướng đích được sử dụng làm đối chứng. Như được thể hiện trong Hình này, chỉ có dạng kết hợp của MAB10 và pembrolizumab (EC_{50} là 5,06nM) đã phong bế khả năng liên kết đủ để kích thích hoạt tính luxiferaza trong các tế bào Jurkat. Chỉ một mình đối chứng IgG4 mà thôi hoặc dạng kết hợp IgG4 + MAB10 đã không kích thích hoạt tính luxiferaza.

Sau đó, thử nghiệm này được lặp lại với liều lượng cố định 1µg/ml của

pembrolizumab (và liều lượng cố định 1µg/ml của đối chứng IgG4) và liều lượng thay đổi của MAB10 (50, 20, 8, 3,2, 1,28, 0,512, 0,2048, 0,08192, và 0,032768µg/ml). Như được thể hiện trong Hình 9B, trong khi liều lượng cố định của pembrolizumab đã đem lại mức hoạt hóa quá trình kích thích luxiferaza thấp, thì dạng kết hợp của pembrolizumab và MAB10 thì hữu hiệu hơn nhiều trong việc kích thích luxiferaza, với EC_{50} là 0,78nM. Như trong Hình 9A, chỉ một mình đối chứng IgG4 mà thôi hoặc dạng kết hợp IgG4 + MAB10 đã không kích thích hoạt tính luxiferaza.

Ví dụ 11: Liệu pháp kết hợp của các tế bào T CMV+ với MAB10 và pembrolizumab

Thử nghiệm tăng sinh bạch huyết bào được sử dụng để kiểm nghiệm về các đáp ứng tế bào T trong các tế bào T dương tính với cytomegalovirut (CMV+). Các PBMC từ các đối tượng cho riêng biệt mà đã được sàng lọc về tính phản ứng kháng nguyên CMV được mua từ Astarte Biologics (Bothell, WA). Các sản phẩm phân giải tế bào từ các tế bào bị lây nhiễm CMV cũng được mua từ Astarte Biologics. Các PBMC được dàn ra đĩa và quá trình kích thích đặc hiệu với kháng nguyên được thực hiện bằng việc bổ sung sản phẩm phân giải tế bào, quá trình này kích thích các tế bào T CMV+ trong mẫu. MAB10, đối chứng IgG4, và/hoặc kháng thể kháng PD-1 pembrolizumab được bổ sung. Các tế bào được nuôi cấy trong năm ngày, và các dịch nổi ở trên được thu gom và được phân tích về mức sản xuất TNF xytokin tác động. Dữ liệu khác nữa được thu gom bằng cách thực hiện phương pháp nhuộm xytokin nội bào đối với các phân tử tác động khác bao gồm cả IL-2, IFN-γ, perforin và granzym-B.

Các tế bào từ một đối tượng cho đơn lẻ (Đối tượng cho 1) được kích thích và được nuôi cấy như được mô tả trên đây. Như được thể hiện trong Hình 10, bằng cách tuyển qua cổng trên các tế bào CD4+, quá trình ủ bằng MAB10 (các vạch đen) làm tăng mức sản xuất các xytokin tác động theo phương thức phụ thuộc vào liều lượng, như được đo bằng phương pháp nhuộm nội bào, bao gồm cả TNF (Hình 10A), IL-2 (Hình 10B), và IFN-γ (Hình 10C) đến mức độ lớn hơn so với các tế bào được ủ với đối chứng IgG4 (các vạch trắng). Quá trình ủ bằng MAB10 cũng làm tăng tỷ lệ của các tế bào T CD4+ được hoạt hóa đặc hiệu với kháng nguyên, như được thể hiện trong Hình 10D, mà trong đó các tế bào mà được điều trị bằng 20µg/ml đối chứng IgG4 hoặc MAB10 được phân tích bằng FACS bằng mức biểu hiện của CD3 (dấu ấn của các tế bào T trưởng thành) và mức biểu hiện của TNF và IL-2.

Các kết quả tương tự là thu được bằng cách tuyển qua cổng trên các tế bào CD8+.

Như được thể hiện trong Hình 11, trên các tế bào CD8+ đã được tuyển qua cổng, quá trình ủ bằng MAB10 (các vạch đen) làm tăng mức sản xuất của các xytokin tác động theo phương thức phụ thuộc vào liều lượng, bao gồm cả TNF (Hình 11A), perforin (Hình 11B), và granzym B (Hình 11C) so với các tế bào được ủ với đối chứng IgG4 (các vạch trắng). Perforin và granzym B là các dấu ấn của các bạch huyết bào T gây độc tế bào đã được hoạt hóa. Quá trình ủ bằng MAB10 cũng làm tăng tỷ lệ của các tế bào T CD8+ được hoạt hóa đặc hiệu với kháng nguyên, như được thể hiện trong Hình 11D. Các tế bào mà được điều trị bằng 20μg/ml của đối chứng IgG4 hoặc MAB10 được phân tích bằng FACS bằng mức biểu hiện của CD3 và mức biểu hiện của perforin và granzym B.

Các tế bào từ cùng một đối tượng cho được sử dụng trong một tập hợp gồm các thử nghiệm tương tự để thể hiện rằng sự phong bế bằng MAB10 khuếch đại các đáp ứng tế bào T CD8+ đặc hiệu với CMV. Các tế bào được ủ với một loạt nồng độ của MAB10 (các vạch đen) hoặc đối chứng IgG4 (các vạch trắng) và tỷ lệ phần trăm của quần thể dương tính kép perforin + granzym B+ (Hình 12A) hoặc IFN-γ + TNF+ (Hình 12C) được phân tích. Các Hình 12B (phép phân tích perforin + granzym B+) và 12D (phép phân tích IFN-γ + TNF+) thể hiện tỷ lệ của các tế bào dương tính kép so sánh các tế bào được điều trị bằng 20μg/ml kháng thể đối chứng (các ô bên trái) hoặc 20μg/ml MAB10 (các ô bên phải). Các tế bào được điều trị bằng MAB10 đã thể hiện mức sản xuất xytokin tác động lớn hơn nhiều so với các tế bào được điều trị bằng đối chứng.

Tác dụng kết hợp của MAB10 và kháng thể PD-1 pembrolizumab được kiểm tra bằng cách sử dụng cùng một đối tượng cho như được mô tả trên đây. Các tế bào được kích thích bằng các sản phẩm phân giải CMV như được mô tả trên đây và được điều trị bằng 2μg/ml pembrolizumab hoặc IgG4 đối chứng, và 10, 20, hoặc 40μg/ml kháng thể đối chứng hoặc MAB10, và mức sản xuất TNF trong dịch nổi ở trên được đo. Như được thể hiện trong Hình 13, bốn nhóm gồm các tế bào được kiểm tra, được điều trị bằng đối chứng IgG4 (các vạch trắng, nhóm ngoài cùng bên trái), lượng không đổi của đối chứng IgG4 và mức chuẩn độ của MAB10 (các vạch xám đậm, nhóm thứ hai từ bên trái), lượng không đổi của pembrolizumab và mức chuẩn độ của đối chứng IgG4 (các vạch xám nhạt, nhóm thứ hai từ bên phải), hoặc lượng không đổi của pembrolizumab và mức chuẩn độ của MAB10 (các vạch đen, nhóm tay phải). Dạng kết hợp của pembrolizumab và MAB10 đã làm tăng mức sản xuất TNF cao hơn tác dụng được quan sát với các chất đơn lẻ.

Dạng kết hợp này được kiểm tra lần nữa ở ba đối tượng cho khác nhau, bằng cách

sử dụng thử nghiệm được mô tả trên đây. Các tế bào được kích thích bằng sản phẩm phân giải CMV và được điều trị bằng 20μg/ml MAB10 hoặc 20μg/ml kháng thể IgG4 đối chứng và mức chuẩn độ của pembrolizumab, và mức sản xuất TNF được đo. Như được thể hiện trong Hình 14A (Đối tượng cho 1), Hình 14B (Đối tượng cho 2), và Hình 14C (Đối tượng cho 3), việc bổ sung MAB10 (các vạch đen), một mình hoặc ở dạng kết hợp với các mức nồng độ tăng dần của pembrolizumab, đem lại mức sản xuất TNF lớn hơn so với nhóm kháng thể + pembrolizumab đối chứng (các vạch trắng). Ngoài ra, MAB10 (các vạch đen) ở dạng kết hợp với pembrolizumab cũng đã đem lại mức hoạt hóa tăng so với chỉ một mình MAB10. Các khác biệt thống kê được tính toán giữa chỉ một mình MAB10 và các nhóm MAB10+pembrolizumab bằng cách sử dụng phép phân tích kiểm nghiệm T của Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001)

Chung quy lại, dữ liệu được trình bày trong phần Ví dụ biểu lộ tác dụng phụ thuộc vào liều lượng rõ ràng của MAB10 trong vai trò là một chất đơn lẻ trong các thử nghiệm nhắc nhớ lại đặc hiệu với kháng nguyên. Ngoài ra, dữ liệu này thể hiện độ hiệu nghiệm tăng khi kết hợp MAB10 và pembrolizumab ở nhiều đối tượng cho, thể hiện trị số của các ABP được bộc lộ trong bản mô tả này và chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1 trong vai trò là liệu pháp kết hợp.

Việc đưa tài liệu vào bằng cách viện dẫn

Toàn bộ các phần bộc lộ của tất cả các công bố patent và không phải patent được trích dẫn trong bản mô tả này thì mỗi tài liệu được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn vì tất cả các mục đích.

Các phương án khác

Phần bộc lộ được nêu ra trên đây có thể bao quát nhiều sáng chế khác biệt có tính hữu dụng độc lập. Mặc dù mỗi sáng chế trong số các sáng chế này đã được bộc lộ dưới (các) dạng được ưu tiên của nó, nhưng các phương án cụ thể của nó như được bộc lộ và minh họa trong bản mô tả này là không để hiểu theo nghĩa giới hạn, bởi vì có thể có nhiều dạng thay đổi khác nhau. Đối tượng của các sáng chế bao gồm tất cả các dạng kết hợp và các dạng kết hợp phụ có tính mới và có trình độ sáng tạo của các phần tử, đặc tính, chức năng, và/hoặc thuộc tính khác nhau được bộc lộ trong bản mô tả này. Các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây chỉ ra một cách cụ thể các dạng kết hợp và các dạng kết hợp phụ nhất định được xem là có tính mới và có trình độ sáng tạo. Các sáng chế thể hiện thành phương án ở

các dạng kết hợp và các dạng kết hợp phụ khác của các đặc tính, chức năng, phần tử, và/hoặc thuộc tính có thể được yêu cầu bảo hộ trong đơn này, trong các đơn yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn này, hoặc trong các đơn có liên quan. Các yêu cầu như vậy, dù hướng đến một sáng chế khác hoặc đến cùng một sáng chế, và dù rộng hơn, hẹp hơn, ngang bằng, hay khác về phạm vi so với các yêu cầu ban đầu, thì cũng được xem là thuộc phạm vi đối tượng của các sáng chế của phần bộc lộ này.

PHỤ LỤC A: BẢNG THAM CHIẾU TRÌNH TỰ

SEQ ID NO	Phân tử	Vùng	Trình tự
1	hTIGIT		MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIET TGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWE QQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPG LGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTG RIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLV VICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRR KSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLC GEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFT ETG
2	cTIGIT		MRWCLFLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIET TGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNW EQHDHSLLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPG PGLGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHTYPDGTY RGRIFLEVLESSVAEHSARFQIPLLGAMAM MLVVICIAVIVVVVLARKKKSLRIHSVESGL QRKSTGQEEQIPSAPSPPGSCVQAEAAPAGL CGEQQGDDCAELHDYFNVLSYRSLGSCSFF TETG
3	mTIGIT		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATGATAGTID TKRNISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVD WKQQDQLLAIYSVDLGWHVASVFSDRVVP GPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPGGI YKGRIFLKVQESSVAQFQTAPLGGTMAAVL GLICLMVTGVTVLARKKSIRMHSIESGLGRT EAEPQEWNLRSLSSPGSPVQTQTAPAGPCG EQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKT G
4	MAB1-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYN

			PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SS
5	MAB2-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS KYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SS
6	MAB3-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SS
7	MAB4-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTV SS
8	MAB5-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SS
9	MAB6-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIES GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SS
10	MAB7-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT

			AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SS
11	MAB8-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIAS GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SS
12	MAB9-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SS
13	MAB10-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SS
14	MAB11-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SS
15	MAB12-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SS
16	MAB13-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSS

17	MAB14-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
18	MAB15-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
19	MAB16-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS
20	MAB17-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS
21	MAB18-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
22	MAB19-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS
23	MAB20-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT

			SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSS
24	MAB21-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGAT SYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSS
25	MAB1-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIK
25	MAB2-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIK
25	MAB3-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIK
25	MAB4-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIK
25	MAB5-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIK
26	MAB6-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK

26	MAB7-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB8-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB9-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB10-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB11-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB12-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB13-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB14-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK

27	MAB15-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB16-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB17-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB18-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
28	MAB19-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIK
28	MAB20-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIK
28	MAB21-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIK
29	MAB1-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
29	MAB2-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP

29	MAB3-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
30	MAB4-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGGAWAFDP
29	MAB5-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
31	MAB6-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB7-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB8-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB9-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
32	MAB10-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB11-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB12-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
33	MAB13-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB14-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB15-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
34	MAB16-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
34	MAB17-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
33	MAB18-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI

35	MAB19-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB20-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB21-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
36	MAB1-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGATFYNPSLKS
37	MAB2-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB3-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB4-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
38	MAB5-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKG
39	MAB6-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGGTYYNPSLKS
40	MAB7-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
41	MAB8-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGQTYYNPSLKS
40	MAB9-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB10-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB11-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB12-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
42	MAB13-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG

42	MAB14-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
43	MAB15-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
43	MAB16-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
44	MAB17-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
44	MAB18-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
45	MAB19-IgG4	H2-Kabat	VINPSMGATSYAQKFQG
46	MAB20-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYAQKFQG
47	MAB21-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYTQKFRG
48	MAB1-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSITSSSYYWG
49	MAB2-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSSKYYWG
50	MAB3-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB4-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB5-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
51	MAB6-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGSYYWG
52	MAB7-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGVYYWG
53	MAB8-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIASGSYYWG

54	MAB9-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB10-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB11-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB12-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
55	IgG4	Làm ổn định bản lề S228P, hằng định	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
56	IgG4	S228P hằng định, N297A, Lys đầu tận cùng C được xóa bỏ	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
57	IgG1	Hằng định (kiểu khác	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

		loại G1m(3))	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	MAB13-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFGNYYMH
59	MAB14-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
60	MAB15-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
60	MAB16-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
61	MAB17-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYIH
59	MAB18-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
62	MAB19-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB20-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB21-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
63	MAB1-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHFNLPT

63	MAB2-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHFNLPT
63	MAB3-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHFNLPT
63	MAB4-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHFNLPT
63	MAB5-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHFNLPT
64	MAB6-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB7-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB8-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB9-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB10-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB11-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT

64	MAB12-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQHTVRPPLT
65	MAB13-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB14-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB15-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB16-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB17-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB18-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYVVWPPLT
66	MAB19-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYIVFPWT
66	MAB20-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYIVFPWT
66	MAB21-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/IMGT	QQYIVFPWT

67	MAB1-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB2-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB3-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB4-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB5-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
68	MAB6-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB7-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB8-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB9-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB10-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT

68	MAB11-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB12-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
69	MAB13-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB14-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB15-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB16-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB17-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB18-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB19-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB20-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT

69	MAB21-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
70	MAB1-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB2-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB3-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB4-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB5-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
71	MAB6-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB7-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB8-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB9-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA

71	MAB10-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB11-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB12-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
72	MAB13-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB14-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB15-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB16-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB17-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB18-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB19-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA

72	MAB20-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB21-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
73	SEC1	Chuỗi nặng IgG4 S228P của người	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYA DAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDT AMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
74	SEC1	Vùng biến đổi Chuỗi nặng	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYA DAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDT AMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS
75	SEC1	Chuỗi Kappa SEC1 của người	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL

			SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
76	SEC1	Vùng biến đổi Chuỗi nhẹ	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
77	SEC1	Chuỗi nặng N297A IgG2a của chuột	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYA DAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDT AMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTK VDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVF IFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYASTLRV VSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQ VTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
74	SEC1	Vùng biến đổi Chuỗi nặng	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYA DAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDT AMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS
78	SEC1	Chuỗi Kappa Chuột	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV KWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSM

			SSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC
76	SEC1	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
79	MAB1	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
80	MAB1	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

			ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
81	MAB1	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
82	MAB2	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS KYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
83	MAB2	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS KYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV

			SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
81	MAB2	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	MAB3	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

			KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
85	MAB3	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
81	MAB3	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	MAB4	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS

			NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
87	MAB4	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
81	MAB4	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

88	MAB5	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
89	MAB5	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISST SHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYN PSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

81	MAB5	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFN LPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
90	MAB6	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIES GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
91	MAB6	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIES GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

			STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB6	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
93	MAB7	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
94	MAB7	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT

			AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB7	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
95	MAB8	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIAS GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS

			SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
96	MAB8	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIAS GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB8	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
97	MAB9	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV

			SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
98	MAB9	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB9	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

			ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
99	MAB10	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
100	MAB10	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

			QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB10	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
101	MAB11	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
102	MAB11	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

			NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB11	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
103	MAB12	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

104	MAB12	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
92	MAB12	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
105	MAB13	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP

			SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
106	MAB13	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
107	MAB13	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

108	MAB14	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
109	MAB14	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

107	MAB14	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
110	MAB15	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
111	MAB15	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

			HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
107	MAB15	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
112	MAB16	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

113	MAB16	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
107	MAB16	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
114	MAB17	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV

			FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
115	MAB17	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
107	MAB17	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

116	MAB18	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
117	MAB18	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

107	MAB18	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
118	MAB19	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGA TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
119	MAB19	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGA TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP

			ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
120	MAB19	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
121	MAB20	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

122	MAB20	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
120	MAB20	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	MAB21	IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGAT SYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

			QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
124	MAB21	IgG1 có chiều dài đầy đủ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGAT SYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
120	MAB21	Kappa có chiều dài đầy đủ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIV FPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	IgG1	(Kiểu khác loại G1m(17,1)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

		hằng định, N297A	KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	Kappa	Hằng định	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
127	Gốc liên kết		GGGGS
128 . . . 137 - Xem các phần khác của phần bộc lộ này và phiên bản điện tử của Danh mục trình tự được nộp cùng với văn bản này.			
138	mTIGIT2		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATAIGATAGT IDTKRNISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQV DWKQQDQLLAIYSVDLGWHVASVFSDRVV PGPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPGGI YKGRIFLKVQESSDDRNGLAQFQTAPLGGT MAAVLGLICLMVTGVTVLARKDKSIRMHSI ESGLGRTEAEPQEWNLRSLSSPGSPVQTQT APAGPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLE SFIAVSKTG

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein liên kết kháng nguyên (ABP) được phân lập, chứa miền biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3; và miền biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3, trong đó các CDR của VH và VL này bao gồm sáu trình tự CDR sau đây:

a. CDR-H3 có trình tự A-R-D-G-V-L-X_1-L-N-K-R-S-F-D-I, trong đó X_1 là A hoặc T (SEQ ID NO: 128);

b. CDR-H2 có trình tự S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, trong đó X_2 là S, Q hoặc G (SEQ ID NO: 129);

c. CDR-H1 có trình tự G-S-I-X_3-S-G-X_4-Y-Y-W-G, trong đó X_3 là E hoặc A, và X_4 là L, V hoặc S (SEQ ID NO: 130);

d. CDR-L3 có trình tự QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64);

e. CDR-L2 có trình tự GASSRAT (SEQ ID NO: 68); và

f. CDR-L1 có trình tự RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71),

trong đó ABP này liên kết đặc hiệu TIGIT của người (hTIGIT; SEQ ID NO:1).

2. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO: 32, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 54, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68 và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

3. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm:

a. trình tự V_H có SEQ ID NO: 13 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26;

b. trình tự V_H có SEQ ID NO: 12 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26;

c. trình tự V_H có SEQ ID NO: 14 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26;

d. trình tự V_H có SEQ ID NO: 15 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26;

e. trình tự V_H có SEQ ID NO: 9 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26;

f. trình tự V_H có SEQ ID NO: 10 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26; hoặc

g. trình tự V_H có SEQ ID NO: 11 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26.

4. ABP theo điểm 3, trong đó:

a. ABP theo điểm 3 (a) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 99 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 100 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92;

b. ABP theo điểm 3 (b) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 97 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 98 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92;

c. ABP theo điểm 3 (c) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 101 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92;

d. ABP theo điểm 3 (d) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92;

e. ABP theo điểm 3 (e) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 90 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92;

f. ABP theo điểm 3 (f) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc

g. ABP theo điểm 3 (g) bao gồm (i) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 95 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; hoặc (ii) chuỗi nặng có SEQ ID NO: 96 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

5. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này:

a. cạnh tranh để liên kết vào TIGIT với kháng thể được chọn lựa từ MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 hoặc MAB21, mỗi kháng thể như được đề xuất trong Bảng 5 của phần bộc lộ này;

b. ức chế quá trình liên kết CD155 vào TIGIT;

c. ức chế quá trình liên kết CD112 vào TIGIT;

d. ức chế quá trình kết hợp CD226 với TIGIT;

e. hoạt hóa tế bào T tác động hoặc tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK);

f. làm giảm số tế bào T có tính điều hòa trong mô hoặc trong vòng tuần hoàn;

g. ức chế quá trình ức chế tế bào T tác động bởi tế bào T có tính điều hòa;

h. không liên kết đặc hiệu vào phần tử bất kỳ trong số PVRL1, PVRL2, PVRL3 hoặc PVRL4; hoặc

i. có khả năng là dạng kết hợp bất kỳ của (a)-(h).

6. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này:

a. liên kết hTIGIT (SEQ ID NO: 1) với K_D nhỏ hơn khoảng 10 nM, 5 nM hoặc 2 nM, như được đo bằng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học, và

b. không thể hiện khả năng liên kết đáng kể nào vào mTIGIT (SEQ ID NO:3) trong thử nghiệm đo giao thoa lớp sinh học và/hoặc liên kết vào mTIGIT bề mặt tế bào với K_D lớn hơn khoảng 10 nM.

7. Trình tự nucleotit được phân lập hoặc tập hợp các trình tự nucleotit được phân lập mã hóa ABP theo điểm 1.

8. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 54, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

9. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 39, CDR-H1 có SEQ ID NO: 51, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

10. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 40, CDR-H1 có SEQ ID NO: 52, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

11. ABP theo điểm 1, trong đó ABP này bao gồm CDR-H3 có SEQ ID NO: 31, CDR-H2 có SEQ ID NO: 41, CDR-H1 có SEQ ID NO: 53, CDR-L3 có SEQ ID NO: 64, CDR-L2 có SEQ ID NO: 68, và CDR-L1 có SEQ ID NO: 71.

12. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ABP theo điểm 1 và tá dược dược dụng.

13. ABP theo điểm 2, trong đó ABP này bao gồm trình tự V_H có SEQ ID NO: 13 và trình tự V_L có SEQ ID NO: 26.

14. ABP theo điểm 2, trong đó ABP này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO: 99 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

15. ABP theo điểm 2, trong đó ABP này bao gồm chuỗi nặng có SEQ ID NO: 100 và chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

16. Trình tự nucleotit được phân lập hoặc tập hợp các trình tự nucleotit được phân lập mã hóa ABP theo điểm 13.

17. Trình tự nucleotit được phân lập hoặc tập hợp các trình tự nucleotit được phân lập mã hóa ABP theo điểm 14.

18. Trình tự nucleotit được phân lập hoặc tập hợp các trình tự nucleotit được phân lập mã hóa ABP theo điểm 15.

19. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ABP theo điểm 13 và tá dược dược dụng.

20. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ABP theo điểm 14 và tá dược dược dụng.

21. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của ABP theo điểm 15 và tá dược dược dụng.

Liên ứng theo cum

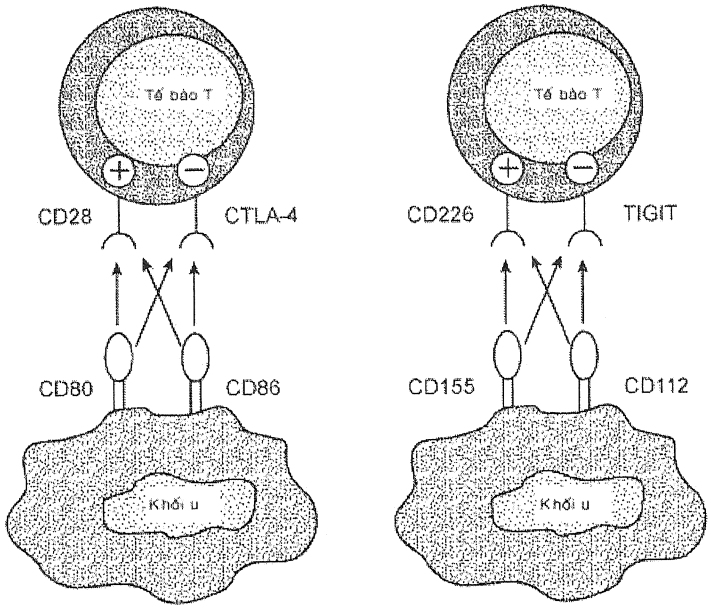
Liên ứng theo cum

Liên ứng theo cum

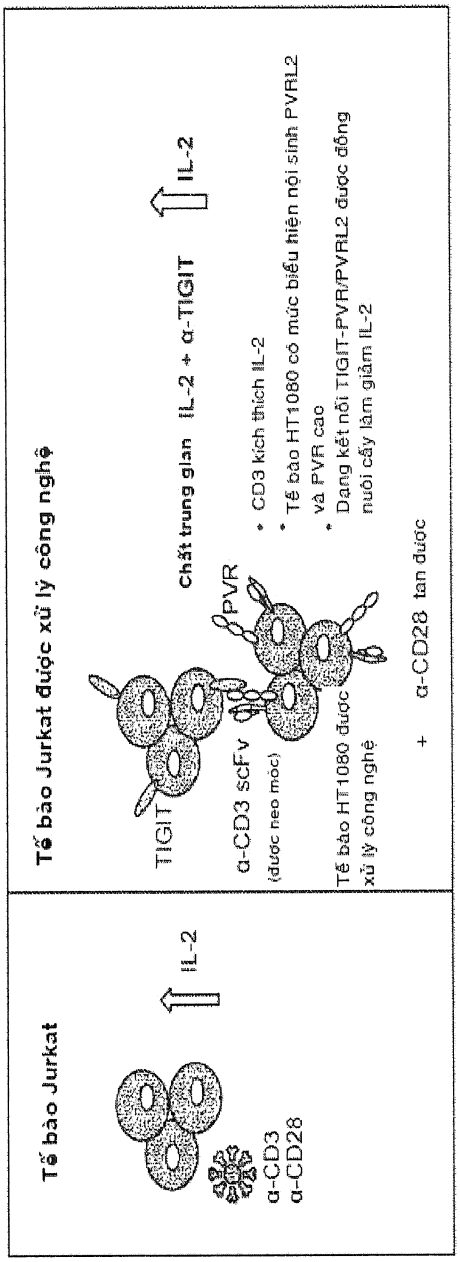
HÌNH 1A

```
Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   ---GELETSDVVTVVLGQDAKLPCYYRGDSGEQVGQVAWARVDAGEGAQELALLHSKYGL
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 KMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSS-TTAQVTQVNWEQQ-----DQLLAICNADLGW
                             * :***:  ::.  *  . **.  : :  ** ** * :        * **: .:. *
  Liên ứng theo cụm

Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   HYSPAYEGRVEQPPPPKNFLDGSVLLRNAVQADEGEYECRVSTFPAGSFQARLRLRVLVP
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 HISPSFKDRVAPGPGLG-------LTLQSLIVVDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLES
                             *:*:::: **   *          : *:. .  * *** *   *:* *:: .*: *.**
  Liên ứng theo cụm

Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   PLPSLNFSGPALEEGQGLTLAASCTAEGSPAPSVTWDTEVKGTTSSRSFKHSRSAAVTSEF
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 SVAEHGARFQIP-----------------------------------------------
                             : .   :
  Liên ứng theo cụm

Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   HIVPSRSMNGQPLTCVVSHPGLLQDRITHTLHVSFLAEASVRGLEDQNLWHIGREGAML
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 ------------------------------------------------------------
  Liên ứng theo cụm

Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   KCLSEGQPPPSYNWTRLDGPLPSGVRVDGDTLGFPPLITTEHRGIYVCHVSNEFSSRDSQV
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 ------------------------------------------------------------
  Liên ứng theo cụm

Người \PVRL4\ECD\Q96NY8   TVDVLDPQEDSGKQVDLVSAS
Người \TIGIT\ECD\NP_776160.2 -------------------------
```

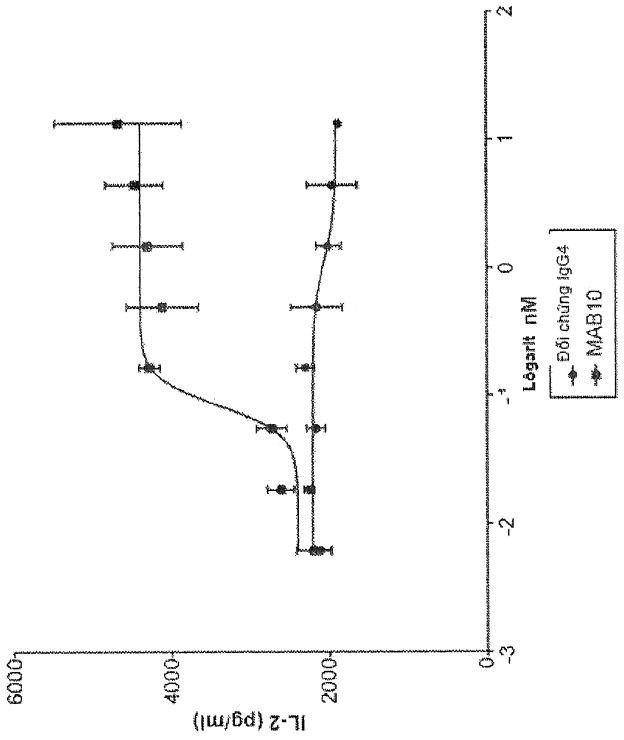
HÌNH 1B


Tế bào T
CD28
CTLA-4
CD80
CD86
Khối u
Tế bào T
CD226
TIGIT
CD155
CD112
Khối u

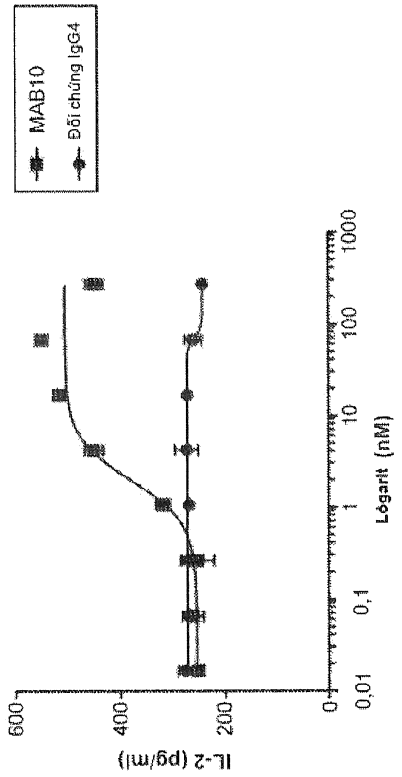
HÌNH 2


Tế bào Jurkat
α-CD3
α-CD28
IL-2
Tế bào Jurkat được xử lý công nghệ
TIGIT
α-CD3 scFv
(được neo mốc)
Chất trung gian IL-2 + α-TIGIT
PVR
IL-2
• CD3 kích thích IL-2
• Tế bào HT1080 có mức biểu hiện nội sinh PVRL2 và PVR cao
• Dạng kết nối TIGIT-PVR/PVRL2 được đồng nuôi cấy làm giảm IL-2
Tế bào HT1080 được xử lý công nghệ
+ α-CD28 tan được

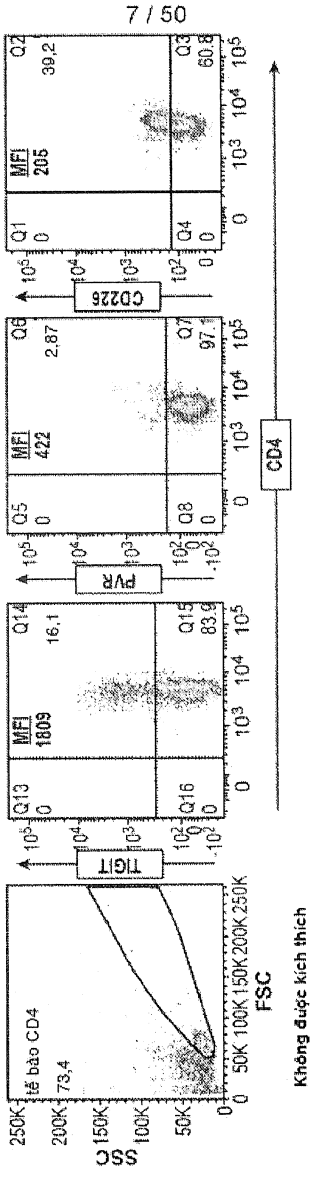
HÌNH 3


IL-2 (pg/ml)
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Logarit nM
Đối chứng IgG4
MAB10

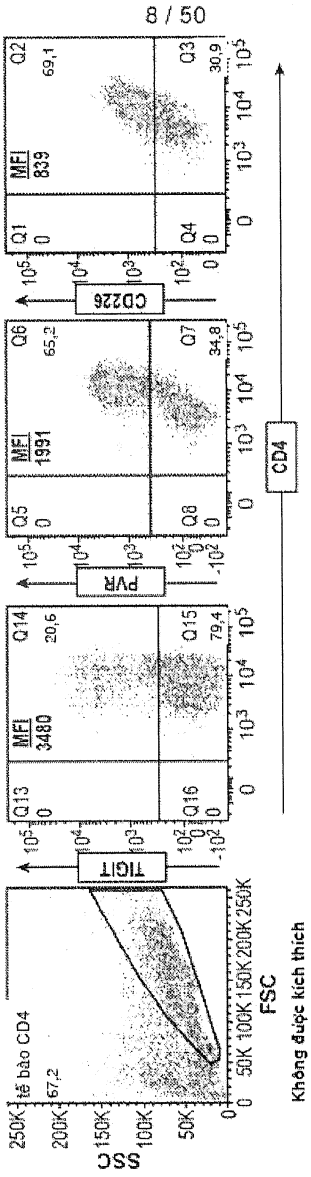
HÌNH 4A


MAB10
Đối chứng IgG4
IL-2 (pg/ml)
600
400
200
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
Logarit (nM)

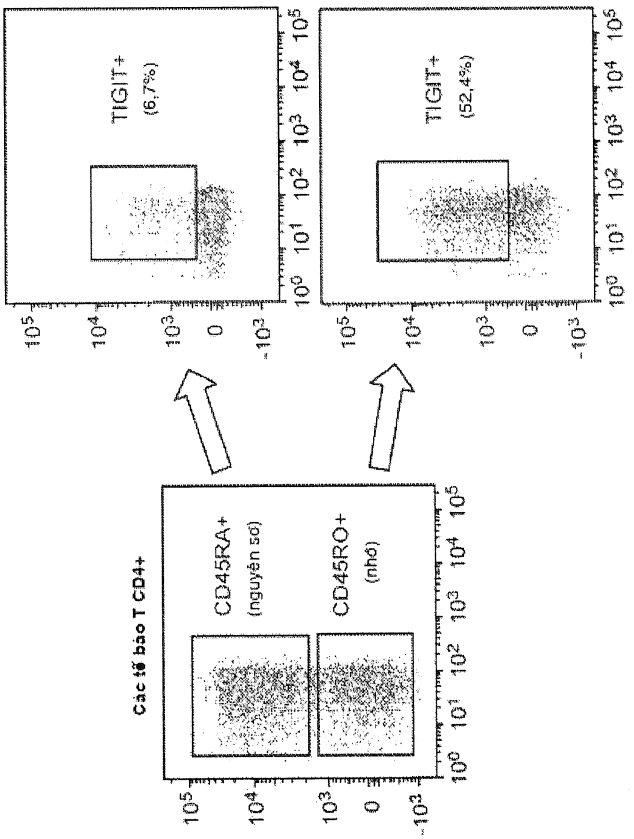
HÌNH 4B


Tế bào CD4
73,4
SSC
FSC
TIGIT
PVR
CD226
CD4
MFI
1809
16,1
83,9
MFI
422
2,87
97,1
MFI
205
39,2
60,8
Không được kích thích

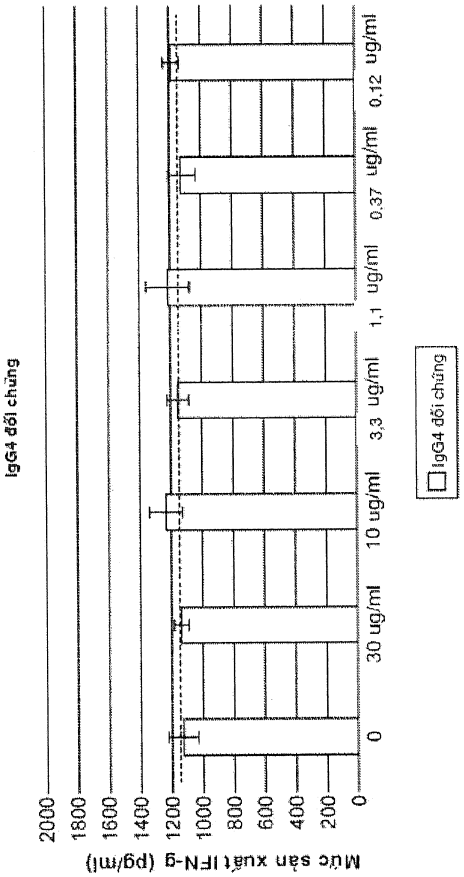
HÌNH 5A


SSC
FSC
tế bào CD4
67,2
TIGIT
PVR
CD226
CD4
MFI
3480
1991
839
20,6
79,4
65,2
34,8
69,1
30,9
Không được kích thích
1 µg/mL α-CD3 (được phủ)
2 µg/mL α-CD28

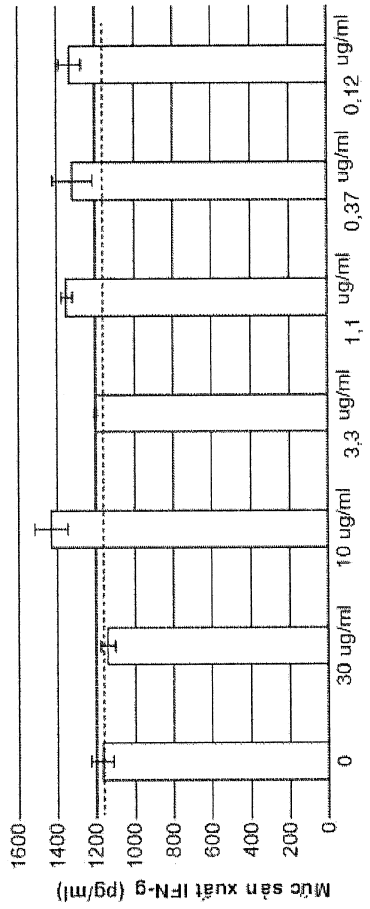
HÌNH 5B


Các tế bào T CD4+
CD45RA+
(nguyên sơ)
CD45RO+
(nhớ)
TIGIT+
(6,7%)
TIGIT+
(52,4%)

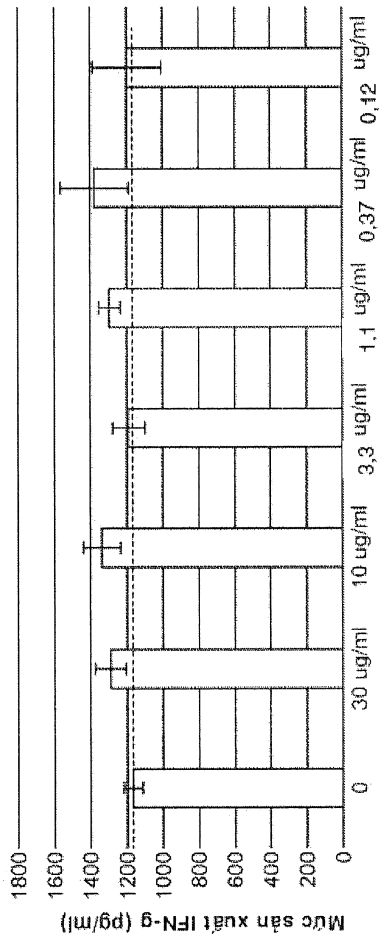
HÌNH 5C


IgG4 đối chứng
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
IgG4 đối chứng

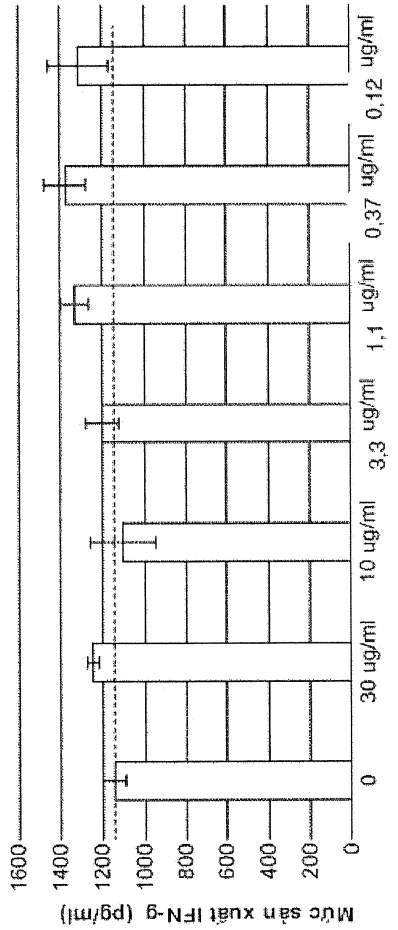
HÌNH 6A


MAB2
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB2

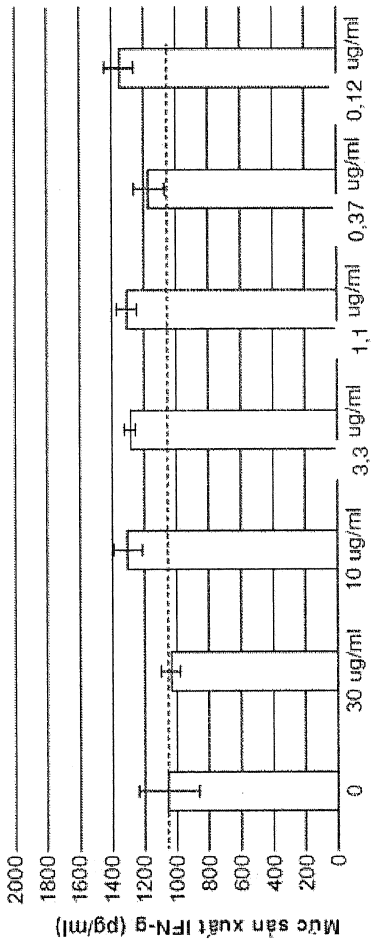
HÌNH 6B


MAB3
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB3

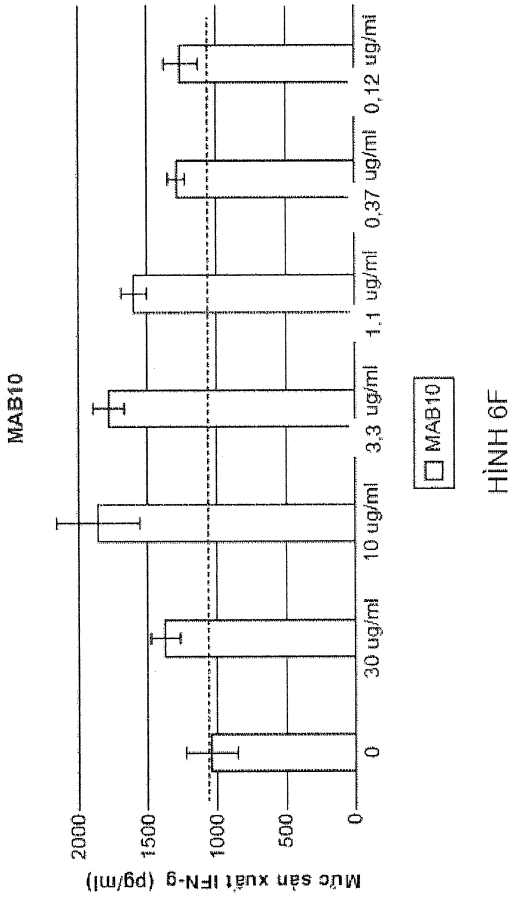
HÌNH 6C


MAB4
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB4

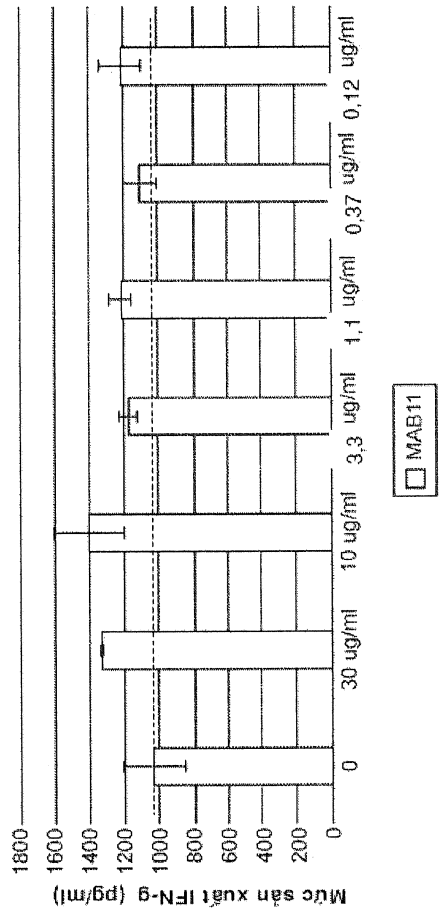
HÌNH 6D


MAB5
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB5

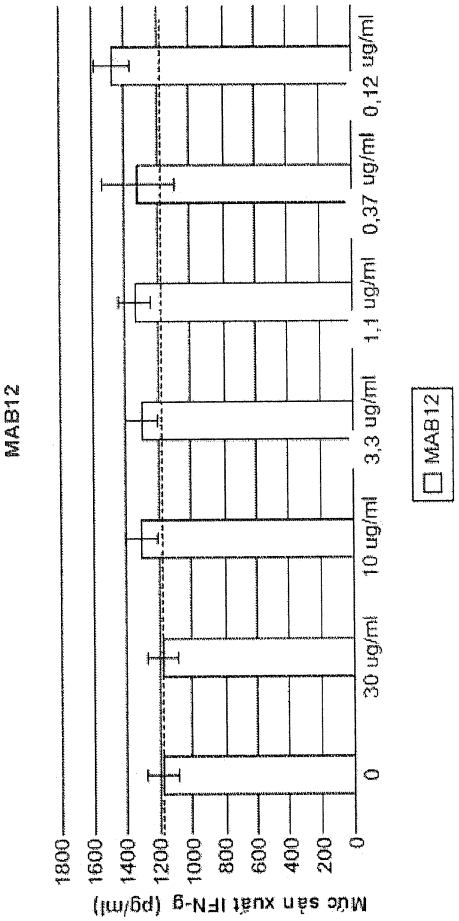
HÌNH 6E


MAB10
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
2000
1500
1000
500
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB10

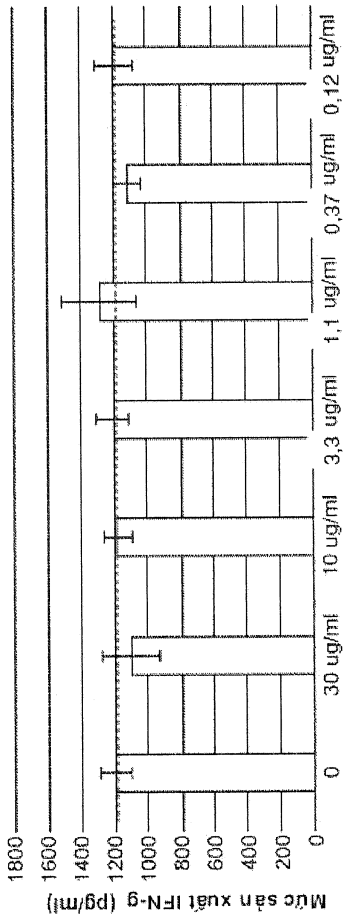
HÌNH 6F


MAB11
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB11

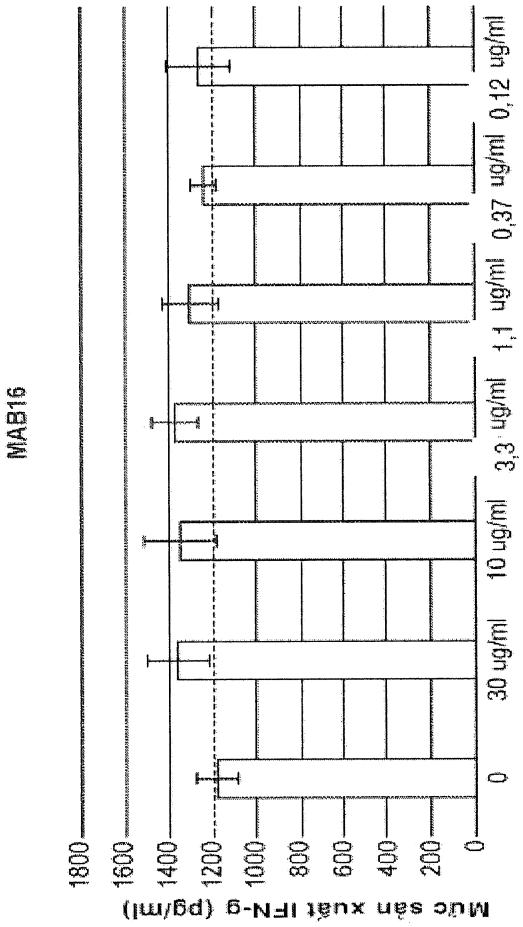
HÌNH 6G


MAB12
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB12

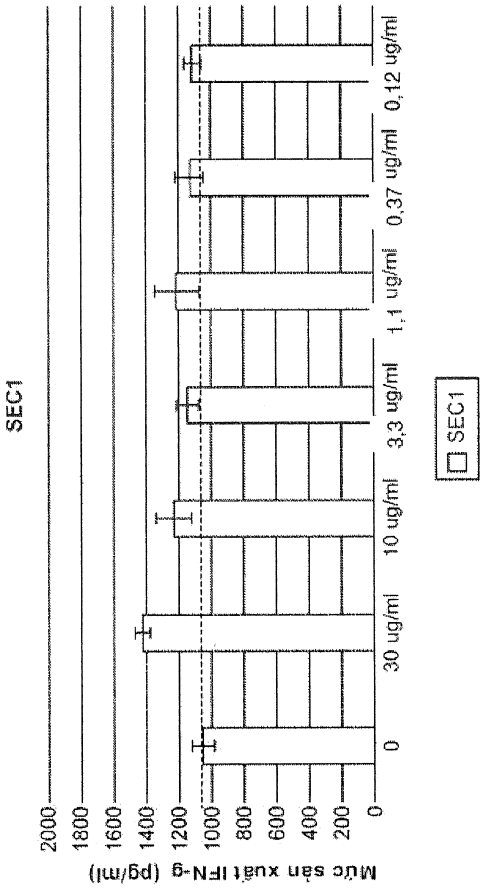
HÌNH 6H


MAB15
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB15

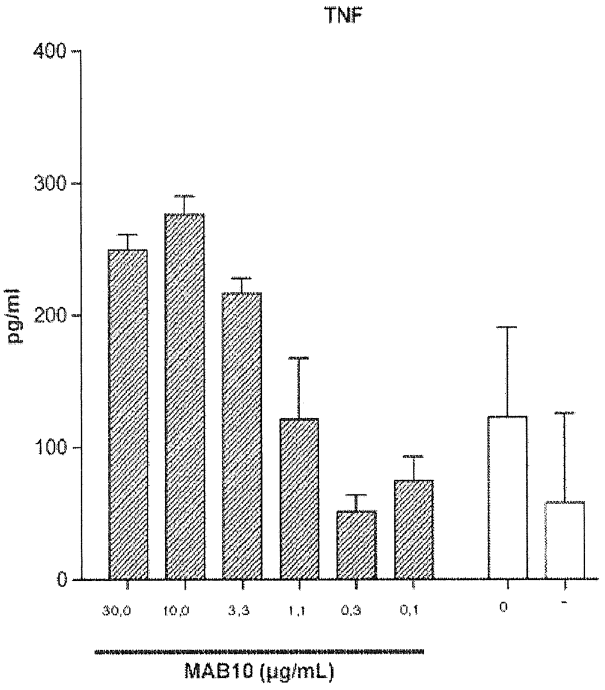
HÌNH 6I


MAB16
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
MAB16

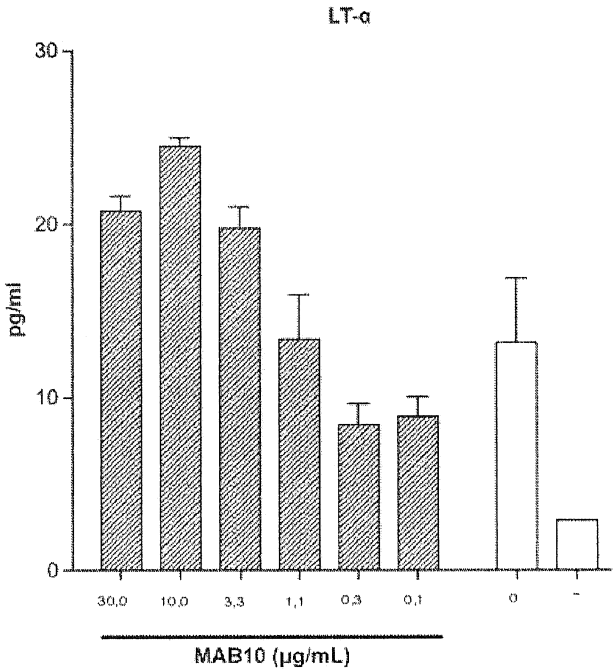
HÌNH 6J


SEC1
Mức sản xuất IFN-g (pg/ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3,3 ug/ml
1,1 ug/ml
0,37 ug/ml
0,12 ug/ml
SEC1

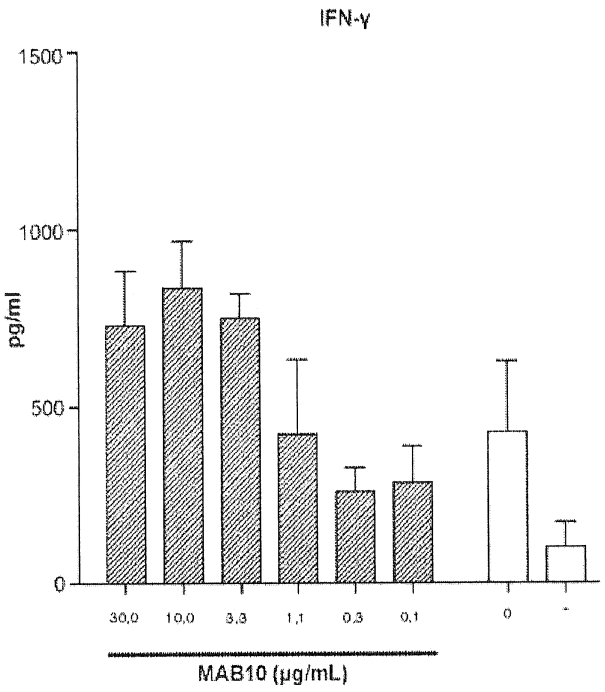
HÌNH 6K



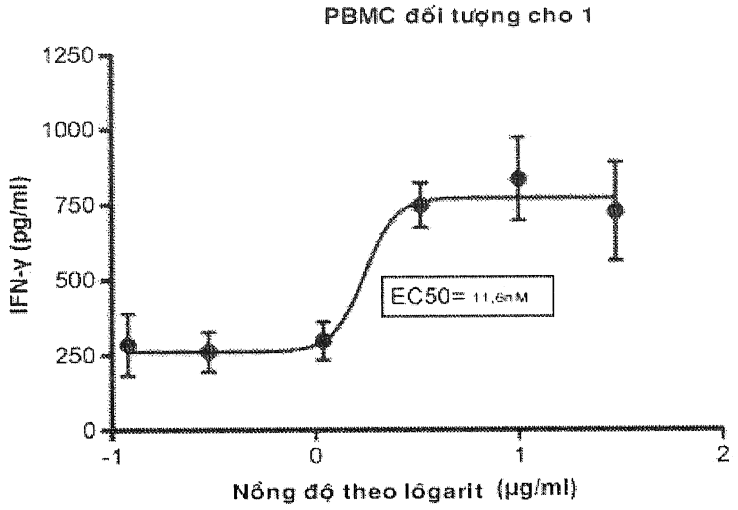
HÌNH 6L



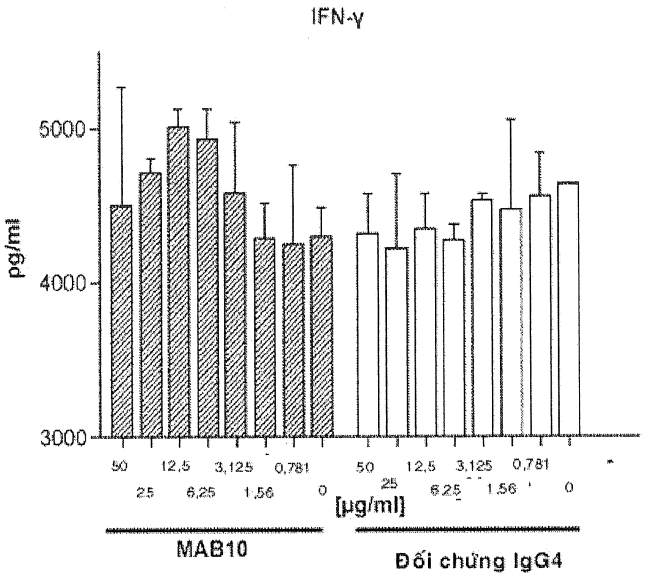
HÌNH 6M



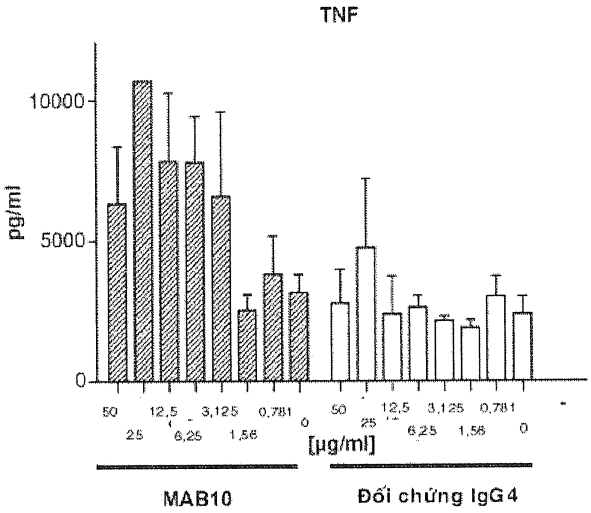
HÌNH 6N


PBMC đối tượng cho 1
1250
1000
750
500
250
0
IFN-γ (pg/ml)
EC50= 11,6nM
-1
0
1
2
Nồng độ theo lôgarit (µg/ml)

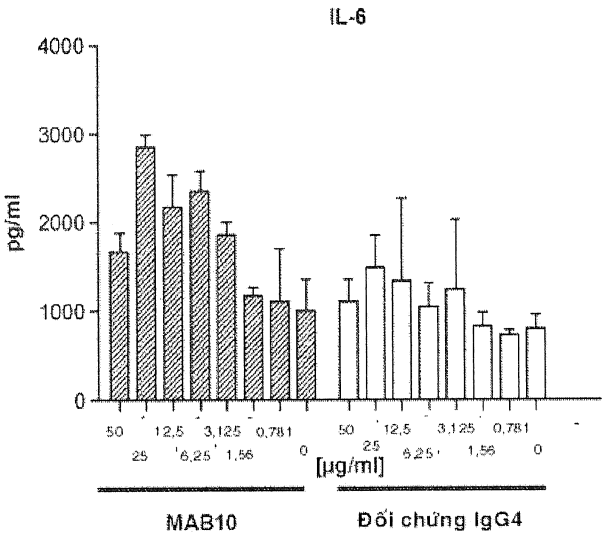
HÌNH 6O


IFN-γ
pg/ml
5000
4000
3000
50
25
12,5
6,25
3,125
1,56
0,781
0
[µg/ml]
MAB10
Đối chứng IgG4

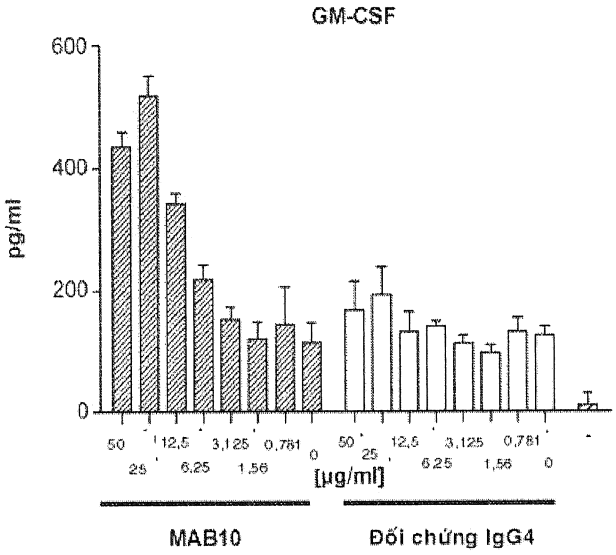
HÌNH 7A


TNF
10000
5000
0
pg/ml
50
25
12,5
6,25
3,125
1,56
0,781
0
[µg/ml]
MAB10
Đối chứng IgG4

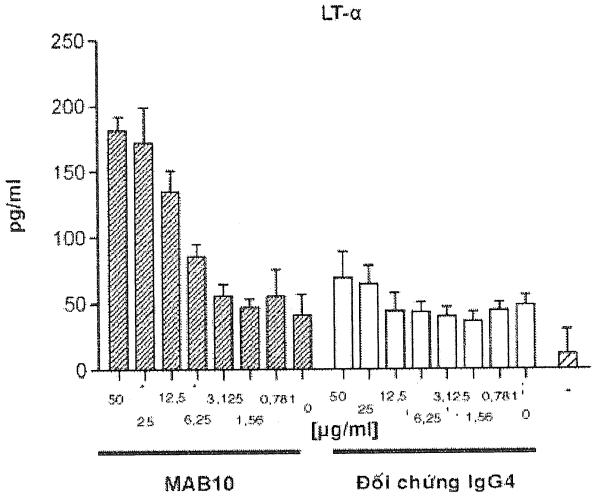
HÌNH 7B


IL-6
4000
3000
2000
1000
0
pg/ml
50
25
12,5
6,25
3,125
1,56
0,781
0
[µg/ml]
MAB10
Đối chứng IgG4

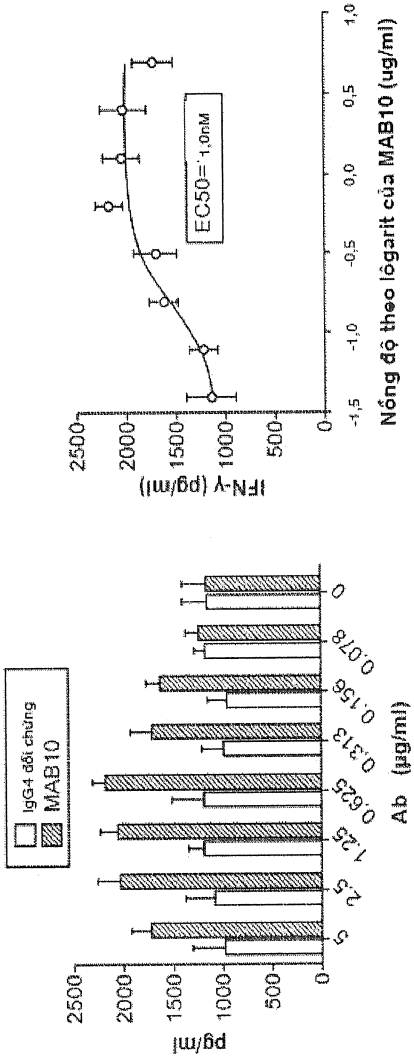
HÌNH 7C


GM-CSF
600
400
200
0
pg/ml
50
25
12,5
6,25
3,125
1,56
0,781
0
[µg/ml]
MAB10
Đối chứng IgG4

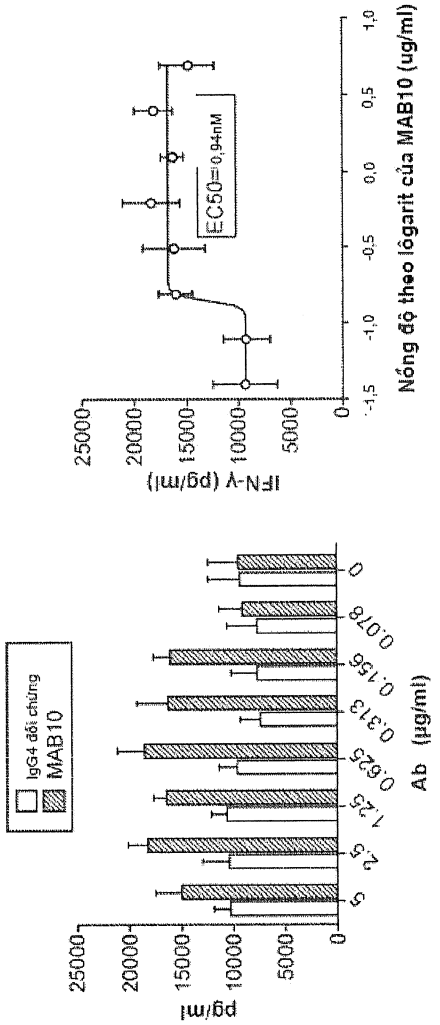
HÌNH 7D


LT-α
250
200
150
100
50
0
pg/ml
50
25
12,5
6,25
3,125
1,56
0,781
0
[µg/ml]
MAB10
Đối chứng IgG4

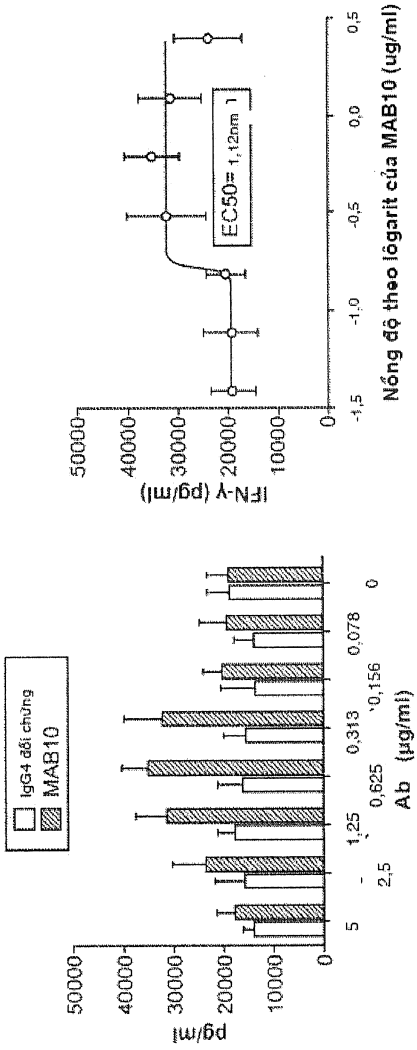
HÌNH 7E


IgG4 đối chứng
MAB10
pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
5
2,5
1,25
0,625
0,313
0,156
0,078
0
Ab (µg/ml)
IFN-γ (pg/ml)
EC50=1,0nM
Nồng độ theo lôgarit của MAB10 (ug/ml)
-1,5
-1,0
-0,5
0,0
0,5
1,0

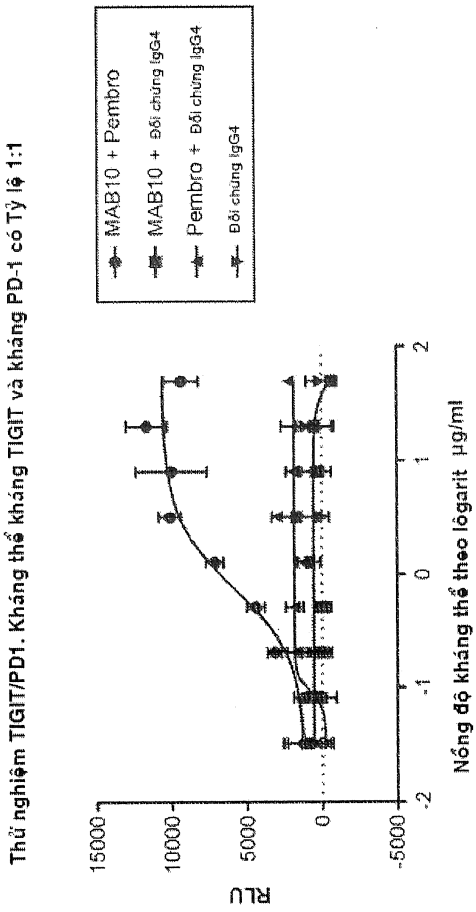
HÌNH 8A


IgG4 đối chứng
MAB10
pg/ml
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
2.5
1.25
0.625
0.313
0.156
0.078
0
Ab (µg/ml)
IFN-γ (pg/ml)
EC50=0,94nM
Nồng độ theo lôgarit của MAB10 (ug/ml)
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5

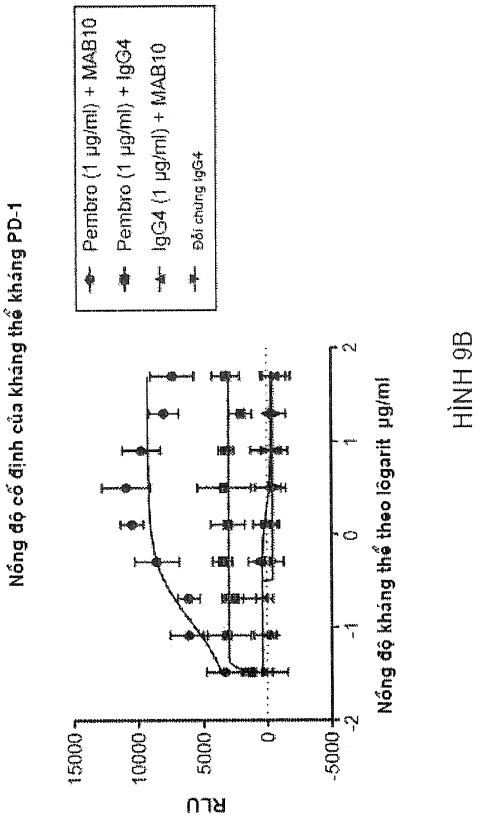
HÌNH 8B


IgG4 đối chứng
MAB10
pg/ml
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
2,5
1,25
0,625
0,313
0,156
0,078
0
Ab (µg/ml)
IFN-γ (pg/ml)
EC50= 1,12nM
-1,5
-1,0
-0,5
0,0
0,5
Nồng độ theo lôgarit của MAB10 (ug/ml)

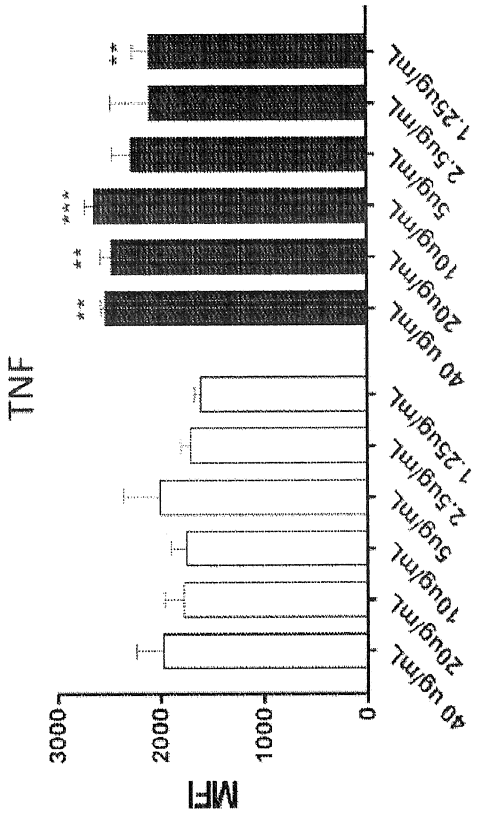
HÌNH 8C


Thử nghiệm TIGIT/PD1. Kháng thể kháng TIGIT và kháng PD-1 có Tỷ lệ 1:1
MAB10 + Pembro
MAB10 + Đối chứng IgG4
Pembro + Đối chứng IgG4
Đối chứng IgG4
RLU
15000
10000
5000
0
-5000
-2
-1
0
1
2
Nồng độ kháng thể theo lôgarit µg/ml

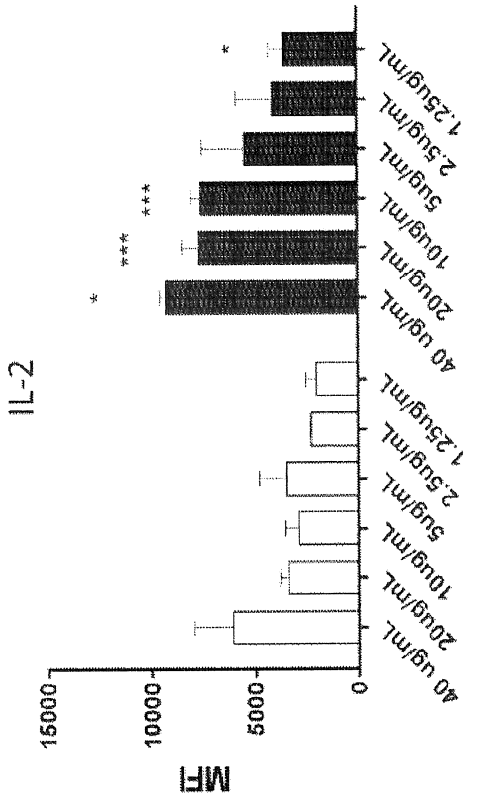
HÌNH 9A


Nồng độ cố định của kháng thể kháng PD-1
Pembro (1 µg/ml) + MAB10
Pembro (1 µg/ml) + IgG4
IgG4 (1 µg/ml) + MAB10
Đối chứng IgG4
RLU
15000
10000
5000
0
-5000
-2
-1
0
1
2
Nồng độ kháng thể theo lôgarit µg/ml

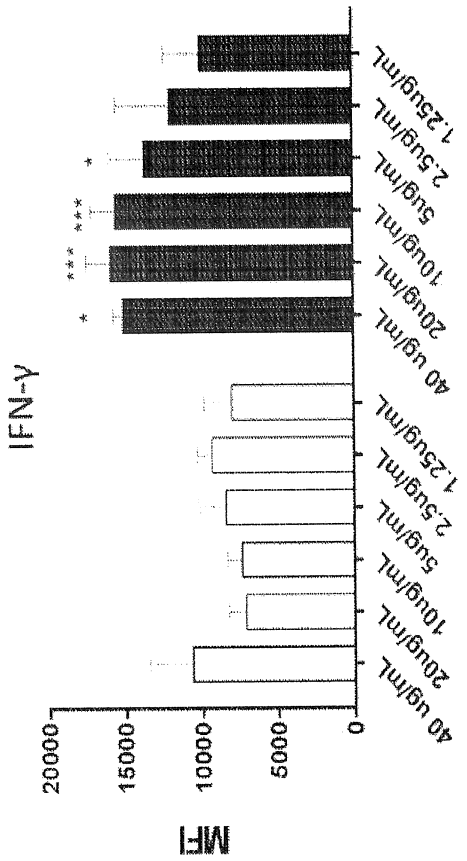
HÌNH 9B


TNF
MFI
3000
2000
1000
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2,5ug/mL
1,25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2,5ug/mL
1,25ug/mL
**
**
***
**

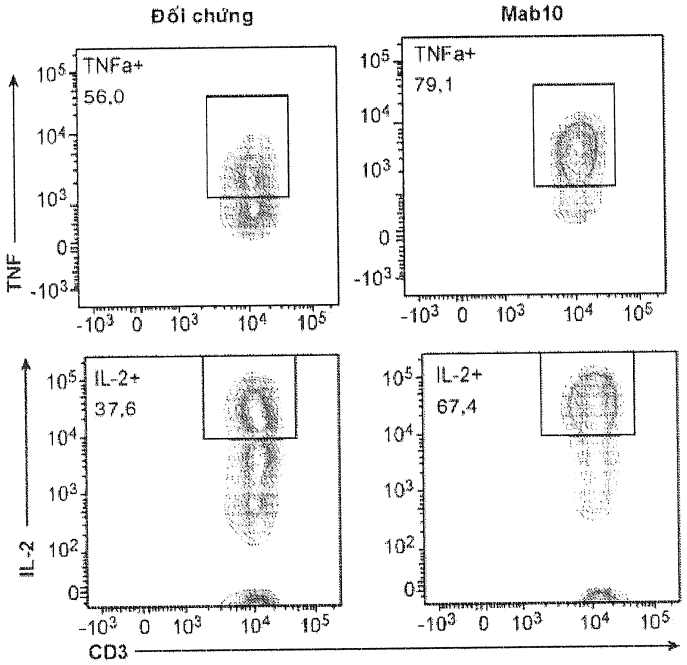
HÌNH 10A


IL-2
MFI
15000
10000
5000
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
*
***
***
*

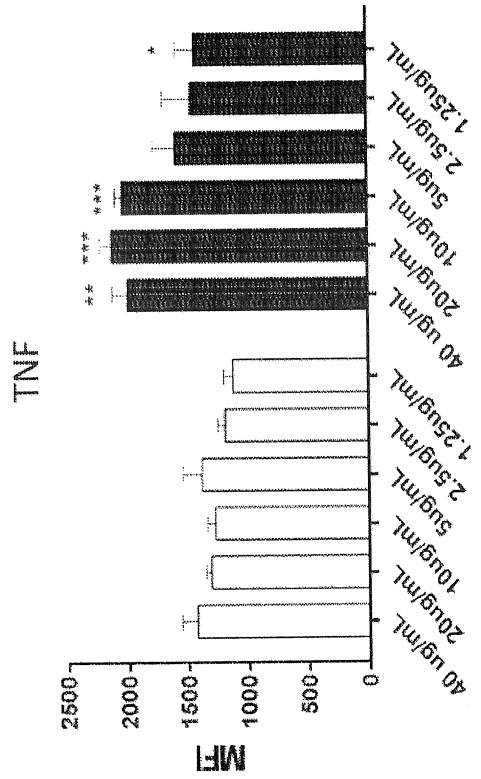
HÌNH 10B


IFN-γ
MFI
20000
15000
10000
5000
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
*
***
***
*

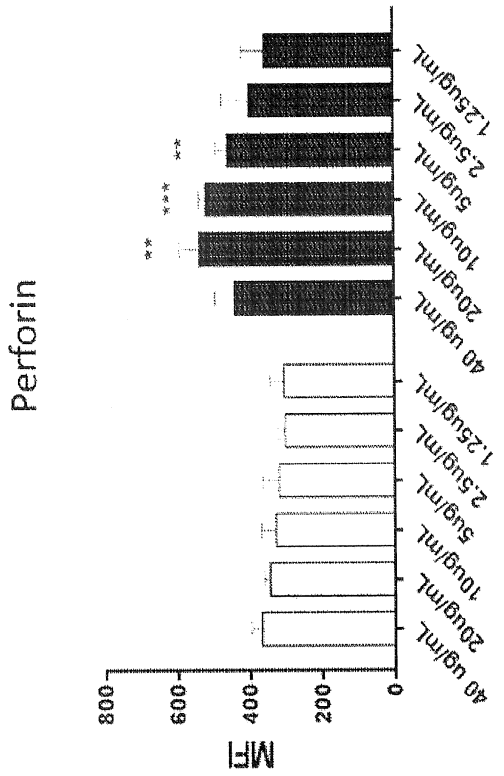
HÌNH 10C



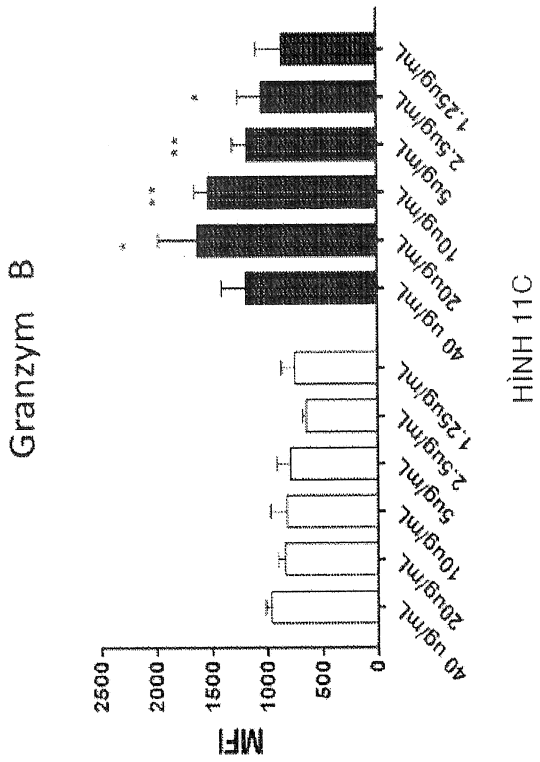
HÌNH 10D


TNF
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
**
***
***
*

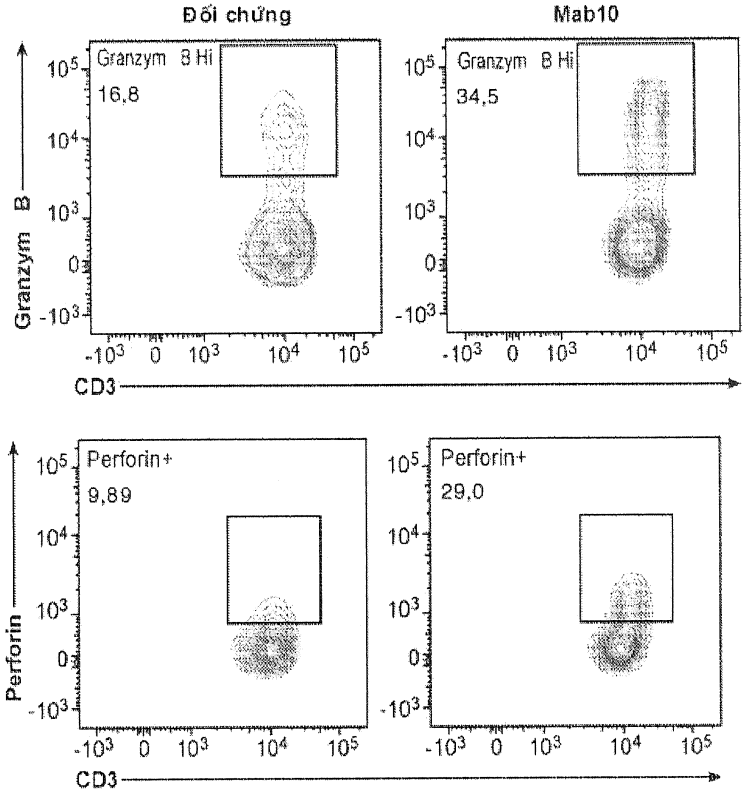
HÌNH 11A


Perforin
MFI
800
600
400
200
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
**
***
**

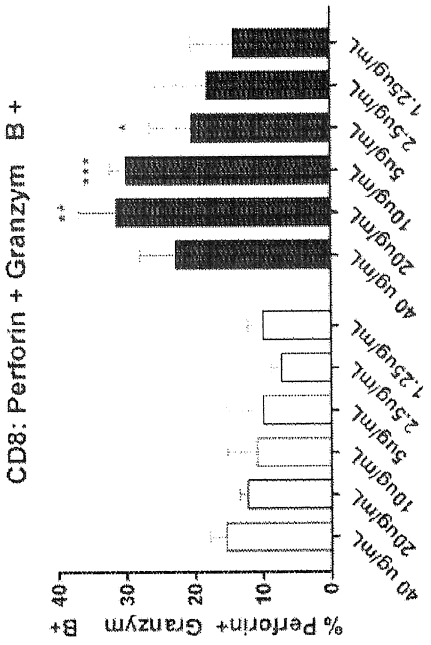
HÌNH 11B


Granzym B
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
*
**
**
*

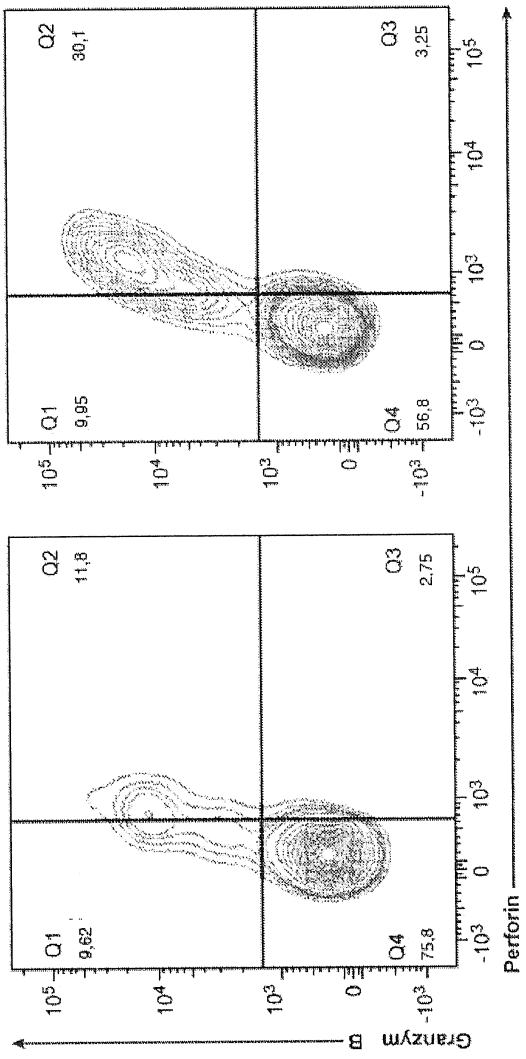
HÌNH 11C


Đối chứng
Mab10
Granzym B Hi
16,8
Granzym B Hi
34,5
Granzym B
CD3
Perforin+
9,89
Perforin+
29,0
Perforin
CD3

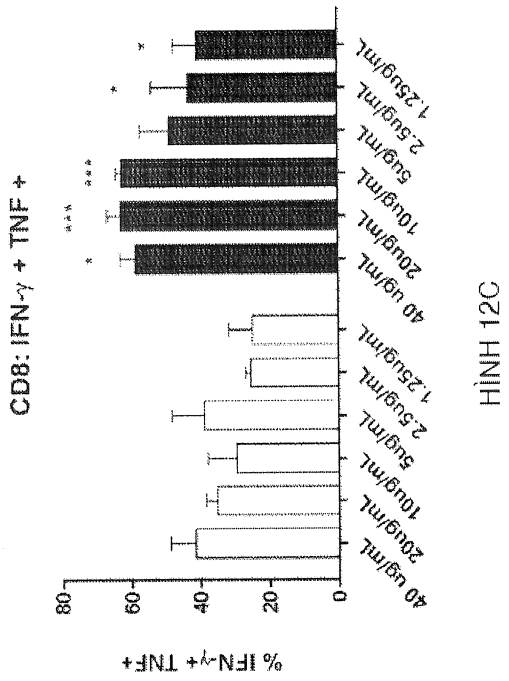
HÌNH 11D


CD8: Perforin + Granzym B +
% Perforin+ Granzym B+
0
10
20
30
40
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
**
***
*

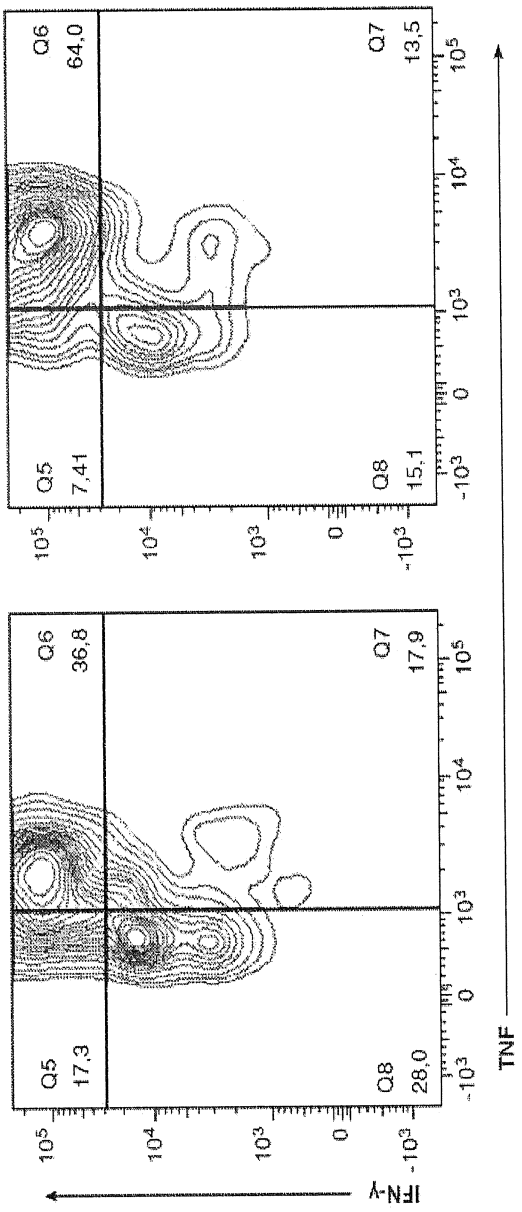
HÌNH 12A


Granzym B
Perforin
Q1
9,62
Q2
11,8
Q3
2,75
Q4
75,8
Q1
9,95
Q2
30,1
Q3
3,25
Q4
56,8

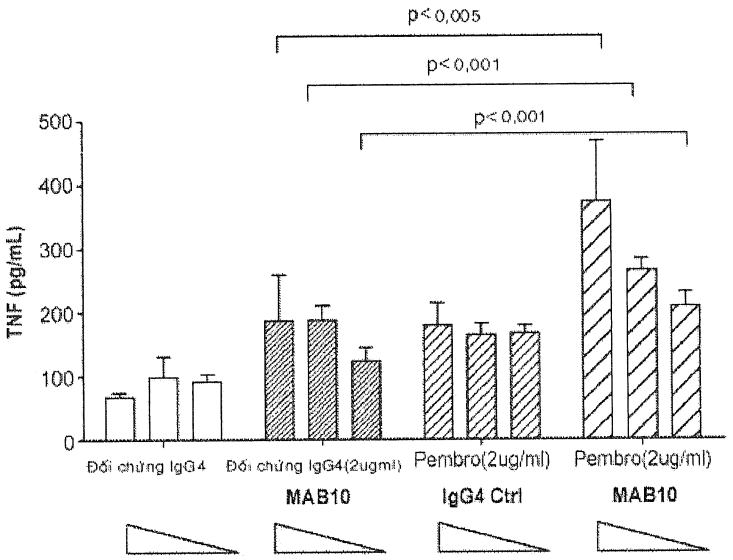
HÌNH 12B


CD8: IFN-γ + TNF +
% IFN-γ+ TNF+
0
20
40
60
80
40 µg/mL
20µg/mL
10µg/mL
5µg/mL
2.5µg/mL
1.25µg/mL
40 µg/mL
20µg/mL
10µg/mL
5µg/mL
2.5µg/mL
1.25µg/mL

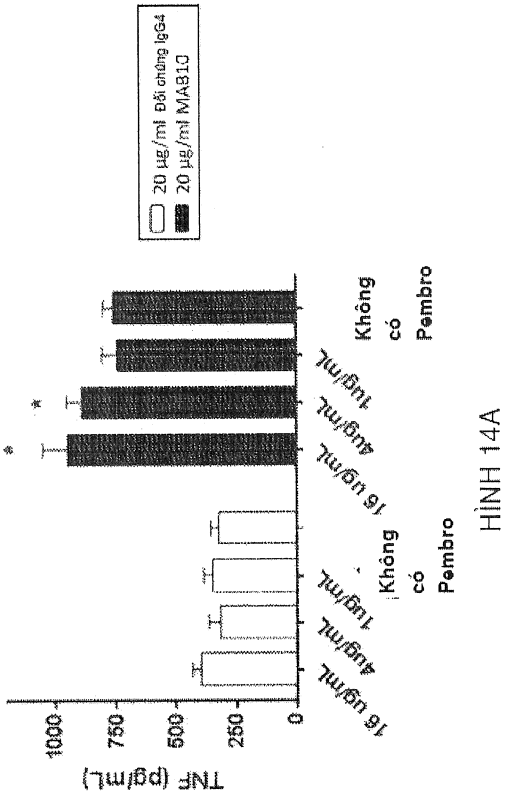
HÌNH 12C



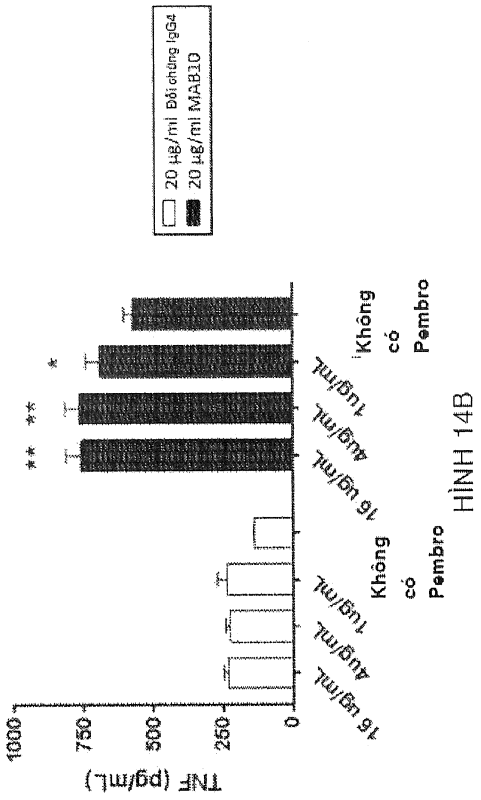
HÌNH 12D


p< 0,005
p< 0,001
p< 0,001
500
400
300
200
100
0
TNF (pg/mL)
Đối chứng IgG4
Đối chứng IgG4(2ugml)
Pembro(2ug/ml)
Pembro(2ug/ml)
MAB10
IgG4 Ctrl
MAB10

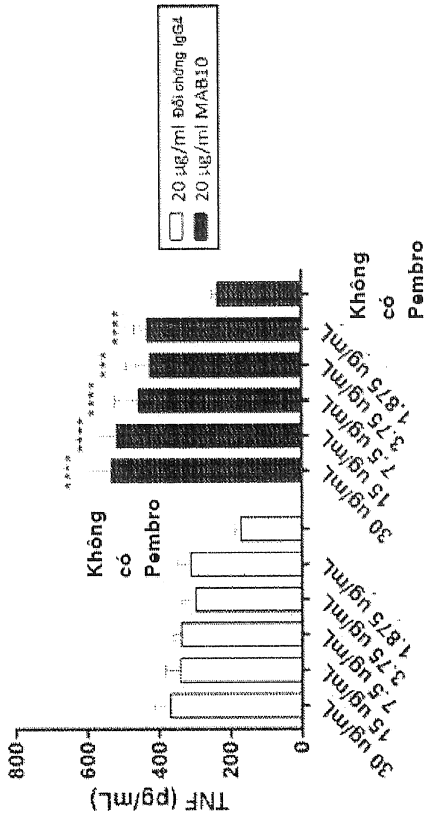
HÌNH 13


20 µg/ml đối chứng IgG4
20 µg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
1000
750
500
250
0
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
Không có Pembro
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
Không có Pembro

HÌNH 14A


20 µg/ml Đối chứng IgG4
20 µg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
1000
750
500
250
0
** **
*
16 µg/mL
4µg/mL
1µg/mL
Không có Pembro
16 µg/mL
4µg/mL
1µg/mL
Không có Pembro

HÌNH 14B


20 µg/ml đối chứng IgG4
20 µg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
800
600
400
200
0
Không có Pembro
30 ug/mL
15 ug/mL
7.5 ug/mL
3.75 ug/mL
1.875 ug/mL
Không có Pembro
30 ug/mL
15 ug/mL
7.5 ug/mL
3.75 ug/mL
1.875 ug/mL
****
****
***
****

HÌNH 14C

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> HICKLIN, Daniel et al.

<120> PROTEIN LIÊN KẾT KHÁNG NGUYÊN ĐƯỢC PHÂN LẬP LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU TIGIT CỦA NGƯỜI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PROTEIN NÀY

<130> 037856.0002

<150> US 62/235,990
<151> 01-10-2015

<160> 138

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 244
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(244)
<223> hTIGIT

<400> 1

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

```
Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
            100                 105                 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
        115                 120                 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
    130                 135                 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145                 150                 155                 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
                165                 170                 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
            180                 185                 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
        195                 200                 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
    210                 215                 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240

Thr Glu Thr Gly
```

<210> 2
<211> 245
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(245)
<223> cTIGIT

<400> 2

Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His
50 55 60

Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro
65 70 75 80

Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
100 105 110

Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu
115 120 125

Glu Ser Ser Val Ala Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu
130 135 140

Gly Ala Met Ala Met Met Leu Val Val Ile Cys Ile Ala Val Ile Val
145 150 155 160

Val Val Val Leu Ala Arg Lys Lys Lys Ser Leu Arg Ile His Ser Val

```
                165                 170                 175

Glu Ser Gly Leu Gln Arg Lys Ser Thr Gly Gln Glu Glu Gln Ile Pro
            180                 185                 190

Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro
        195                 200                 205

Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln Gln Gly Asp Asp Cys Ala Glu Leu His
    210                 215                 220

Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Cys Ser Phe
225                 230                 235                 240

Phe Thr Glu Thr Gly
                245
```

<210> 3
<211> 241
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(241)
<223> mTIGIT

<400> 3

```
Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1               5                   10                  15

Ala Phe Leu Ala Thr Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr Lys Arg
            20                  25                  30

Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Phe
        35                  40                  45

Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln Gln Asp
```

```
    50                  55                  60

Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val Ala Ser
65                  70                  75                  80

Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu Thr Phe
                85                  90                  95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
            100                 105                 110

Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys Val Gln
        115                 120                 125

Glu Ser Ser Val Ala Gln Phe Gln Thr Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met
    130                 135                 140

Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu Met Val Thr Gly Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Ala Arg Lys Lys Ser Ile Arg Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu
                165                 170                 175

Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys
        195                 200                 205

Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn
    210                 215                 220

Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr
225                 230                 235                 240

Gly
```

<210> 4
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4; VH

<400> 4

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB2-IgG4; VH

<400> 5

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Lys Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB3-IgG4; VH

<400> 6

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB4-IgG4; VH

<400> 7

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
```

```
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 8
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB5-IgG4; VH

<400> 8

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 9
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4; VH

<400> 9

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  10
<211>  123
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB7-IgG4; VH

<400>  10

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15


Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30


Val Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45


Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60


Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80


Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95


Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB8-IgG4; VH

<400> 11

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB9-IgG4; VH

<400> 12

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB10-IgG4; VH

<400> 13

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 14
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB11-IgG4; VH

<400> 14

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
```

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Sér
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB12-IgG4; VH

<400> 15

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 16
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4; VH

<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 Gly Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  17
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB14-IgG4; VH

<400>  17

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 Pro Ala Tyr
            20                  25                  30


Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60


Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 18
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB15-IgG4; VH

<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 Arg Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB16-IgG4; VH

<400> 19

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 Arg Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB17-IgG4; VH

<400> 20

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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB18-IgG4; VH

<400> 21

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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4; VH

<400> 22

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 His
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB20-IgG4; VH

<400> 23

```
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 His
            20                  25                  30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  24
<211>  123
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB21-IgG4; VH

<400>  24

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 His
            20                  25                  30


Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60


Arg 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; VL

<400> 25

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 Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
85 90 95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; VL

<400> 27

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; VL

<400> 28

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg His Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
```

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB5-IgG4; H3-IMGT

<400> 29

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB4-IgG4; H3-IMGT

<400> 30

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4; H3-IMGT

<400> 31

Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H3-IMGT

<400> 32

Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB18-IgG4; H3-IMGT

<400> 33

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 34
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT

<400> 34

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 35
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H3-IMGT

<400> 35

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4; H2-Kabat

<400> 36

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; H2-Kabat

<400> 37

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB5-IgG4; H2-Kabat

<400> 38

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4; H2-Kabat

<400> 39

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 40
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB7-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H2-Kabat

<400> 40

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 41
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB8-IgG4; H2-Kabat

<400> 41

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 42
<211> 17

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4; H2-Kabat

<400> 42

Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H2-Kabat

<400> 43

Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; H2-Kabat

<400> 44

Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4; H2-Kabat

<400> 45

Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB20-IgG4; H2-Kabat

<400> 46

Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB21-IgG4; H2-Kabat

<400> 47

Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 48

Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB2-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 49

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 50

Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 51

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB7-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 52

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB8-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 53

Gly Ser Ile Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp - MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 54

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 55
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - IgG4; Làm ổn định bản lề S228P, Hằng định

<400> 55

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> 56
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - IgG4; S228P Hằng định, N297A, Lys đầu tận cùng C được xóa bỏ

<400> 56

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

Ala 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> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - IgG1; Hằng định (Kiểu khác loại G1m(3))

<400> 57

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> 58
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 58

Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB14-IgG4, MAB18-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 59

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 60

Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB17-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 61

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 62

Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 63

Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
1 5

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 64

Gln Gln His Thr Val Arg Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 65

Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 66

Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 67

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 68

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 69

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,

MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 71

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 73
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - SEC1; Chuỗi nặng IgG4 S228P của người

<400> 73

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

```
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 74

<211> 119
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(119)
<223> SEC1; Vùng biến đổi của chuỗi nặng

<400> 74

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 220
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(220)
<223> Chuỗi Kappa SEC1 của người

<400> 75

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 76
<211> 113
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(113)
<223> SEC1; Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 77
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - SEC1; Chuỗi nặng N297A IgG2a của chuột

<400> 77

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
            180                 185                 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
```

305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 78
<211> 220
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(220)
<223> SEC1; Chuỗi Kappa của chuột

<400> 78

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
            20                  25                  30

Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145                 150                 155                 160

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
            180                 185                 190
```

```
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
        195                 200                 205


Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215                 220


<210>  79
<211>  450
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB1; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400>  79

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15


Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser
            20                  25                  30


Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45


Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60


Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80


Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95


Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
```

```
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 80
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 80

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
```

```
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 81
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5; Kappa có chiều dài đầy đủ

<400> 81

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 Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 82
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB2; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 82

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

```
            20                  25                  30

Lys Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

```
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 83
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB2; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 83

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Lys Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

```
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 84
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB3; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 84

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

```
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 85
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB3; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 85

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
```

```
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

```
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 86

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB4; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 86

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

```
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 87
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB4; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 87

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
```

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
```

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 88
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB5; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 88

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

```
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
```

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 89
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB5; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 89

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
```

```
            20                  25                  30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
```

```
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 90
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 90

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 91
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 91

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

```
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 92
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12;Kappa có chiều dài đầy đủ

<400> 92

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
```

```
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
                85                  90                  95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
        115                 120                 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
    130                 135                 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
                165                 170                 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
            180                 185                 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
        195                 200                 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 93
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB7; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 93

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
```

```
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Val Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

```
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB7; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 94

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Val Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
```

```
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 95
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB8; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 95

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB8; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 96

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
```

```
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
```

450

<210> 97
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB9; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 97

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
```

```
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB9; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 98

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30
```

```
Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
```

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 99
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB10; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 99

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

```
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 100
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB10; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 100

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
```

```
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB11; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 101

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 102
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB11; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 102

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
```

```
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 103
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB12; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 103

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
```

450

<210> 104
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB12; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
```

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 105
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 105

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 Gly Asn Tyr
20 25 30

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  106
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB13; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400>  106

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 Gly Asn Tyr
            20                  25                  30


Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60


Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125


Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
```

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
```

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 107
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18; Kappa có chiều dài đầy đủ

<400> 107

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

210 215

<210> 108
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB14; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 108

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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 109
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB14; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 109

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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
```

```
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Pro Gly Lys
450

<210> 110
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB15; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 110

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 Arg Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  111
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB15; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400>  111

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 Arg Glu Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
```

```
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445


Pro Gly Lys
    450


<210>  112
<211>  448
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  Tổng hợp - MAB16; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400>  112

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 Arg Glu Tyr
            20                  25                  30


Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60


Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
```

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 113
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB16; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 113

```
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 Arg Glu Tyr
            20                  25                  30
```

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 114
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB17; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 114

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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 115
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB17; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 115

```
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 Pro Ala Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
```

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
```

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 116
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB18; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<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 Pro Ala Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB18; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 117

```
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 Pro Ala Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
```

```
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
```

```
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 118
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 118

```
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 His
            20                  25                  30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 119
<211> 453
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 119

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 His
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
```

```
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB19, MAB20, MAB21; Kappa có chiều dài đầy đủ

<400> 120

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg His Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

```
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 121
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB20; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<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 His
            20                  25                  30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

```
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 122
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB20; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 122

```
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 His
            20                  25                  30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

```
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 123
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB21; IgG4 S228P có chiều dài đầy đủ

<400> 123

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 His
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Arg 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 124
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - MAB21; IgG1 có chiều dài đầy đủ

<400> 124

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 His
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
```

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - IgG1; Hằng định (Kiểu khác loại G1m(17,1), N297A

<400> 125

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

Lys 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 Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu 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> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - Kappa; Hằng định

<400> 126

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> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - Gốc liên kết

<400> 127

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H3

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ala hoặc Thr

<400> 128

Ala Arg Asp Gly Val Leu Xaa Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 129
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H2

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ser, Gln hoặc Gly

<400> 129

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 130
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H1

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Glu hoặc Ala

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Leu , Val hoặc Ser

<400> 130

Gly Ser Ile Xaa Ser Gly Xaa Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H3

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là Ser hoặc Gly

<400> 131

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Xaa Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H2

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ser hoặc Ala

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (16)..(16)
<223> Xaa là Ser hoặc Gly

<400> 132

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Xaa
1 5 10 15

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H1

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Ser hoặc Thr

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Ser hoặc Thr

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ser hoặc Lys

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là His hoặc Tyr

<400> 133

Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 134
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H3

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (12)..(12)
<223> Xaa là Phe hoặc Leu

<400> 134

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Xaa Asp Ile
1 5 10

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H2

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Leu hoặc Ile

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (13)..(13)
<223> Xaa là Gln hoặc Arg

<400> 135

Ile Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Xaa Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H1

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Gly , Pro hoặc Arg

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là is Asn, Ala hoặc Glu

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Met hoặc Ile

<400> 136

Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa His
1 5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp - CDR-H2

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Val hoặc Ile

<220>

<221> đặc tính pha tạp
<222> (12)..(12)
<223> Xaa là Ala hoặc Thr

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<222> (16)..(16)
<223> Xaa Gln hoặc Arg

<400> 137

Xaa Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 138
<211> 249
<212> PRT
<213> Chuột nhắt nhà

<220>
<221> đặc tính pha tạp
<223> mTIGIT2

<400> 138

Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1 5 10 15

Ala Phe Leu Ala Thr Ala Ile Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr
20 25 30

Lys Arg Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys
35 40 45

His Phe Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln
50 55 60

Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val
65 70 75 80

```
Ala Ser Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr
            100                 105                 110

Tyr His Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys
        115                 120                 125

Val Gln Glu Ser Ser Asp Asp Arg Asn Gly Leu Ala Gln Phe Gln Thr
    130                 135                 140

Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu
145                 150                 155                 160

Met Val Thr Gly Val Thr Val Leu Ala Arg Lys Asp Lys Ser Ile Arg
                165                 170                 175

Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln
            180                 185                 190

Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr
        195                 200                 205

Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr
    210                 215                 220

Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu
225                 230                 235                 240

Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr Gly
                245
```