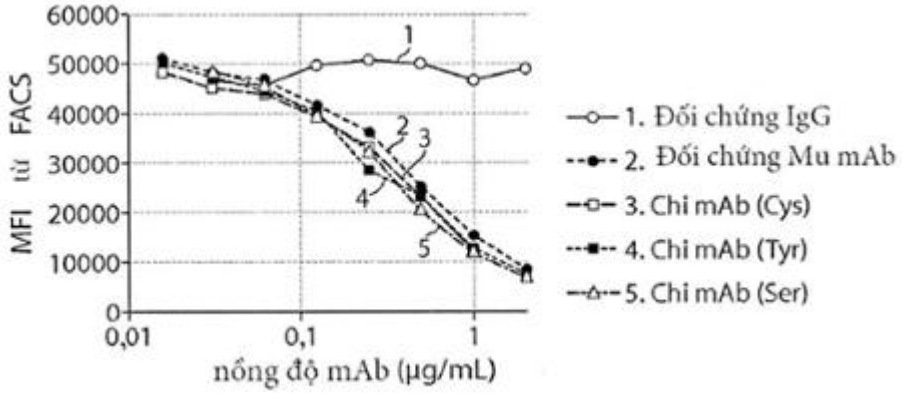
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0033435**
(51)[7] **C07K 16/28**
(13) **B**

(21) 1-2016-03140 (22) 23/01/2015
(86) PCT/US2015/012754 23/01/2015 (87) WO2015/112900 30/07/2015
(30) 61/931,512 24/01/2014 US; 62/059,676 03/10/2014 US; 62/094,834 19/12/2014 US
(45) 26/09/2022 414 (43) 26/12/2016 345A
(73) 1. DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (US)
450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215-5450 (US)
2. NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
3. PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE (US)
17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138 (US)
(72) FREEMAN, Gordon, James (US); SHARPE, Arlene, Helen (US); BLATTLER, Walter, A. (US); MATARAZA, Jennifer, Marie (US); SABATOS-PEYTON, Catherine, Anne (US); CHANG, Hwai, Wen (US); FREY, Gerhard, Johann (DE).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) PHÂN TỬ KHÁNG THỂ ĐƯỢC PHÂN LẬP CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI PROTEIN GÂY CHẾT THEO CHƯƠNG TRÌNH-1 (PD-1) CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế bộc lộ phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1). Các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các tình trạng và rối loạn ung thư hoặc nhiễm trùng. Sáng chế cũng bộc lộ dược phẩm chứa các phân tử kháng thể này, phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể này, vectơ biểu hiện, tế bào chủ, phương pháp sản xuất các phân tử kháng thể này và phương pháp phát hiện PD-1.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế ít nhất một phần đề cập đến phân tử kháng thể được phân lập có khả năng gắn kết với protein gây chết theo chương trình-1 (Programmed Death-1; PD-1) của người, và dược phẩm chứa chúng, để điều trị các rối loạn, chẳng hạn như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khả năng của tế bào T gián tiếp phản ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên đòi hỏi hai tương tác truyền tín hiệu riêng biệt (Viglietta, V. *et al.* (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A. J. *et al.* (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Thứ nhất, kháng nguyên được gắn trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell - APC) được trình diện với tế bào T $CD4^+$ nguyên vẹn đặc hiệu kháng nguyên. Sự biểu hiện này truyền tín hiệu qua thụ thể tế bào T (TCR) điều khiển tế bào T khởi đầu phản ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên trình diện. Thứ hai, các tín hiệu đồng kích thích và ức chế khác nhau trung gian qua các tương tác giữa APC và các phân tử bề mặt tế bào T riêng biệt khởi đầu sự hoạt hóa và sự tăng sinh của tế bào T và chủ yếu là sự ức chế của chúng.

Hệ miễn dịch được kiểm soát chặt chẽ bằng mạng lưới các phối tử và thụ thể đồng kích thích và đồng ức chế. Các phân tử này tạo ra tín hiệu thứ hai đối với sự hoạt hóa của tế bào T và tạo ra mạng lưới cân bằng tín hiệu tích dương và âm để tối đa hóa phản ứng miễn dịch chống lại sự xâm nhiễm, trong khi hạn chế khả năng tự miễn dịch (Wang, L. *et al.* (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208(3):577-92; Lepenies, B. *et al.* (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets* 8:279-288). Các ví dụ về tín hiệu đồng kích thích bao gồm liên kết giữa các phối tử B7.1 (CD80) và B7.2 (CD86) của APC và các thụ thể CD28 và CTLA-4 của tế bào lympho T $CD4^+$ (Sharpe, A. H. *et al.* (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. *et al.* (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321). Liên kết của B7.1 hoặc B7.2 với CD28 kích thích sự hoạt hóa tế bào T, trong khi liên kết của B7.1 hoặc B7.2 với CTLA-4 ức chế hoạt tính này (Dong, C. *et al.* (2003) *Immunolog. Res.* 28(1):39-48; Greenwald, R. J. *et al.* (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548). CD28 được trình diện chủ yếu trên bề mặt tế bào T

1 - 16 - 2160

(Gross, J., *et al.* (1992) *J. Immunol.* 149:380-388), trong khi trình diện CTLA-4 được điều hòa tăng nhanh theo sự hoạt hóa tế bào T (Linsley, P. *et al.* (1996) *Immunity* 4:535-543).

Các phối tử khác của thụ thể CD28 bao gồm nhóm các phân tử B7 liên quan, cũng được biết đến là "Siêu họ B7" (Coyle, A. J. *et al.* (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe, A. H. *et al.* (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. *et al.* (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, A. J. *et al.* (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Một vài thành viên của siêu họ B7 đã biết, bao gồm B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), phối tử đồng kích thích cảm ứng (ICOS-L), phối tử gây chết được lập trình-1 (PD-L1; B7-H1), phối tử gây chết được lập trình-2 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 và B7-H6 (Collins, M. *et al.* (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7).

Protein gây chết được lập trình 1 (PD-1) là một thành viên ức chế thuộc họ CD28/CTLA-4 mở rộng của các chất điều hòa tế bào T (Okazaki *et al.* (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). Các thành viên khác thuộc họ CD28 bao gồm CD28, CTLA-4, ICOS và BTLA. PD-1 được đề xuất tồn tại ở dạng monome, thiếu đặc tính gốc xystein không ghép cặp của các thành viên khác thuộc họ CD28. PD-1 được biểu hiện trên tế bào B, tế bào T và bạch cầu đơn nhân được hoạt hóa.

Gen PD-1 mã hóa protein xuyên màng loại I 55 kDa (Agata *et al.* (1996) *Int Immunol.* 8:765-72). Mặc dùng tương tự CTLA-4 về mặt cấu trúc, PD-1 thiếu môtip MYPPY (SEQ ID NO: 236) quan trọng với liên kết B7-1 và B7-2. Hai phối tử đối với PD-1 được xác định, PD-L1 (B7-H1) và PD-L2 (B7-DC), đã được chỉ ra là điều hòa giảm hoạt tính tế bào T sau khi liên kết với PD-1 (Freeman *et al.* (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Carter *et al.* (2002) *Eur. J. Immunol.* 32:634-43). Cả PD-L1 và PD-L2 là các chất đồng đẳng B7 liên kết với PD-1, nhưng không liên kết với các thành viên khác của thuộc họ CD28. PD-L1 có nhiều trong một loạt các bệnh ung thư ở người (Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8:787-9).

PD-1 được biết là protein ức chế miễn dịch điều hòa âm tín hiệu TCR (Ishida, Y. *et al.* (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. *et al.* (Epub 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745). Tương tác giữa PD-1 và PD-L1 có thể hoạt động như trạm kiểm soát miễn dịch, có thể dẫn đến, ví dụ, giảm tế bào lympho thâm vào khối u, giảm sự tăng sinh trung gian qua thụ thể tế bào T, và/hoặc trốn miễn dịch do các tế bào ung

thư (Dong *et al.* (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). Sự ức chế miễn dịch có thể được đảo ngược bằng cách ức chế sự tương tác tại chỗ của PD-1 với PD-L1 hoặc PD-L2; hiệu quả bổ sung khi tương tác của PD-1 với PD-L2 cũng bị chặn (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* USA 99:12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66).

Dựa vào tầm quan trọng của các con đường trạm kiểm soát miễn dịch trong việc điều hòa phản ứng miễn dịch, điều cần thiết cho sự phát triển các chất mới mà điều biến hoạt tính của các protein ức chế miễn dịch, chẳng hạn như PD-1, do đó dẫn đến sự hoạt hóa của hệ miễn dịch. Các chất này có thể được sử dụng, ví dụ, đối với liệu pháp trị bệnh ung thư bằng miễn dịch và điều trị các tình trạng khác, chẳng hạn như nhiễm trùng mạn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được bộc lộ ở đây là phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được làm giống như của người) gắn kết với Protein gây chết được lập trình 1 (PD-1) có ái lực và tính đặc hiệu cao. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tổ hợp mới của các vùng khung (ví dụ, FW1, FW2, FW3 và/hoặc FW4), ví dụ, tổ hợp mới của các vùng khung chuỗi nặng và/hoặc vùng khung chuỗi nhẹ. Các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể, vectơ biểu hiện, tế bào chủ và phương pháp tạo các phân tử kháng thể này cũng được đề xuất. Thể tiếp hợp miễn dịch, các phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu và dược phẩm chứa các phân tử kháng thể này cũng được đề xuất. Phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng (riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất khác hoặc các phương thức điều trị bệnh khác) để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn, chẳng hạn như các rối loạn ung thư (ví dụ, u mô rắn và u mô mềm), cũng như các bệnh nhiễm trùng (ví dụ, các rối loạn nhiễm trùng mạn tính hoặc nhiễm trùng huyết). Do đó, các chế phẩm và phương pháp phát hiện PD-1, cũng như phương pháp để điều trị các rối loạn khác nhau bao gồm ung thư và/hoặc các bệnh nhiễm trùng, sử dụng các phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được phân lập hoặc tái tổ hợp) có một hoặc nhiều đặc tính sau đây:

(i) gắn kết với PD-1, ví dụ, PD-1 của người, có ái lực cao, ví dụ, có hằng số ái lực ít nhất khoảng 10^7 M^{-1}, thông thường là khoảng 10^8 M^{-1}, hoặc thông thường hơn là, khoảng 10^9 M^{-1} đến 10^{10} M^{-1} hoặc mạnh hơn;

(ii) về căn bản không gắn kết với CD28, CTLA-4, ICOS hoặc BTLA;

(iii) ức chế hoặc hoặc giảm gắn kết của PD-1 với phối tử PD-1, ví dụ PD-L1 hoặc PD-L2, hoặc cả hai;

(iv) gắn kết đặc hiệu với epitop trên PD-1, ví dụ, epitop giống hoặc tương tự như epitop được nhận diện bằng kháng thể đơn dòng của chuột BAP049 hoặc kháng thể dạng khảm BAP049, ví dụ, BAP049-chi hoặc BAP049-chi-Y;

(v) biểu hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu gắn kết giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(vi) biểu hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu gắn kết giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể (ví dụ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ) được mô tả trong Bảng 1;

(vii) biểu hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu gắn kết giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể (ví dụ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ) có trình tự axin amin được thể hiện trong Bảng 1;

(viii) biểu hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu gắn kết giống hoặc tương tự, hoặc cả hai, như phân tử kháng thể (ví dụ, vùng biến đổi trên chuỗi nặng và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ) được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1;

(ix) ức chế, ví dụ, ức chế cạnh tranh, gắn kết của phân tử kháng thể thứ hai với PD-1, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(x) gắn kết cùng epitop hoặc epitop gối nhau với phân tử kháng thể thứ hai với PD-1, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(xi) cạnh tranh gắn kết, và/hoặc gắn kết cùng epitop, có phân tử kháng thể thứ hai với PD-1, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(xii) có một hoặc nhiều đặc tính sinh học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(xiii) có một hoặc nhiều đặc tính dược động học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E;

(xiv) ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của PD-1, ví dụ, tạo ra một hoặc nhiều trong số: tăng tế bào lympho thâm nhiễm vào khối u, tăng tăng sinh trung gian qua thụ thể tế bào T, hoặc giảm trốn miễn dịch bằng tế bào ung thư;

(xv) gắn kết PD-1 của người và phản ứng chéo với PD-1 của khỉ đuôi dài;

(xvi) gắn kết với một hoặc nhiều gốc trong sợi C, vòng CC', sợi C', hoặc vòng FG của PD-1, hoặc tổ hợp hai, ba hoặc tất cả gồm sợi C, vòng CC', sợi C' hoặc vòng FG của PD-1, ví dụ, trong đó gắn kết này được đánh giá bằng cách sử dụng ELISA hoặc Biacore; hoặc

(xvii) có vùng VL góp phần vào gắn kết với PD-1 nhiều hơn vùng VH.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể gắn kết với PD-1 có ái lực cao, ví dụ, có K_D là giống, hoặc cao hơn hoặc thấp hơn ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% K_D của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột được mô tả ở đây. Theo một số phương án, K_D của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, hoặc 0,05nM, ví dụ, đo được bằng phương pháp Biacore. Theo một số phương án, K_D của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 0,2nM, ví dụ, khoảng 0,135nM. Theo phương án khác, K_D của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 10, 5, 3, 2, hoặc 1nM, ví dụ, đo được bằng gắn kết trên tế bào biểu hiện PD-1 (ví dụ, tế bào 300.19). Theo một số phương án, K_D của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 5nM, ví dụ, khoảng 4,60nM (hoặc khoảng 0,69µg/mL).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 gắn kết với PD-1 có K_{off} chậm hơn 1×10^{-4}, 5×10^{-5}, hoặc 1×10^{-5} s^{-1}, ví dụ, khoảng $1,65\times 10^{-5}$ s^{-1}. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 gắn kết với PD-1 có K_{on} nhanh hơn 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5}, hoặc 5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, ví dụ, khoảng $1,23\times 10^{5}$ $M^{-1}s^{-1}$.

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 giảm một hoặc nhiều hoạt tính có liên quan đến PD-1 có IC_{50} (nồng độ ức chế 50%) bằng hoặc thấp hơn, ví

dụ, ít nhất là thấp hơn khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% so với IC_{50} của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột được mô tả ở đây. Theo một số phương án, IC_{50} của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1nM, ví dụ, được đo bằng gắn kết trên các tế bào biểu hiện PD-1 (ví dụ, tế bào 300.19). Theo một số phương án, IC_{50} của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm hoặc của chuột thấp hơn khoảng 4nM, ví dụ, khoảng 3,40nM (hoặc khoảng 0,51µg/mL). Theo một số phương án, hoạt tính có liên quan đến PD-1 được giảm là gắn kết của PD-L1 và/hoặc PD-L2 với PD-1. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 gắn kết với các tế bào máu đơn nhân vùng ngoại vi (peripheral blood mononucleated cells -PBMCs) mà được hoạt hóa bằng Staphylococcal enterotoxin B (SEB). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 làm tăng biểu hiện của IL-2 trên máu toàn phần được hoạt hóa bằng SEB. Ví dụ, kháng thể kháng-PD-1 làm tăng biểu hiện của IL-2 ít nhất là 2, 3, 4, hoặc 5 lần, so với biểu hiện của IL-2 khi sử dụng đối chứng isotyp (ví dụ, IgG4).

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 là phân tử kháng thể được làm như của người và có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop của tế bào T từ 300 đến 700, 400 đến 650, 450 đến 600, hoặc điểm rủi ro như được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất một vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, vùng biến đổi hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là

80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất một, hai, ba hoặc bốn vùng biến đổi từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống nhat ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất một hoặc hai vùng biến đổi trên chuỗi nặng từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất một hoặc hai vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ từ kháng thể được mô tả ở đây,ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG4, ví dụ, IgG4 của người. Theo một phương án, IgG4 của người gồm sự thay thế ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, sự thay thế Ser thành Pro). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG1, ví dụ, IgG1 của người. Theo một phương án, IgG1 của người gồm sự thay thế ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, sự thay thế Asn thành Ala). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 265 theo cách đánh số EU, sự thay thế ở vị trí 329 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, sự thay thế Asp thành Ala ở vị trí 265 và/hoặc sự thay thế Pro thành Ala ở vị trí 329). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 234 theo cách đánh số EU, sự thay thế ở vị trí 235 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, sự thay thế Leu thành Ala ở vị trí 234 và/hoặc sự thay thế Leu thành Ala ở vị trí 235). Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nặng có trình tự amin được quy định trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn).

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa của người. Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nhẹ có trình tự amin được quy định trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG4, ví dụ, IgG4 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự amin được quy định trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn). Theo một phương án, IgG4 của người chứa phần tử thế ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, thế Ser thành Pro). Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG1, ví dụ, IgG1 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự amin được quy định trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, thay thế Asn thành Ala). Theo

một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 265 theo cách đánh số EU, sự thay thế ở vị trí 329 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, thế Asp thành Ala ở vị trí 265 và/hoặc sự thay thế Pro thành Ala ở vị trí 329). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 234 theo cách đánh số EU, sự thay thế ở vị trí 235 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, sự thay thế Leu thành Ala ở vị trí 234 và/hoặc sự thay thế Leu thành Ala ở vị trí 235).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền biến đổi chuỗi nặng và vùng cố định, miền biến đổi chuỗi nhẹ và vùng cố định, hoặc cả hai, có trình tự axit amin của BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên. Phân tử kháng thể kháng PD-1, tùy ý, có trình tự dẫn đầu từ chuỗi nặng, chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, như được thể hiện trong Bảng 4; hoặc trình tự về cơ bản là giống.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ sung (complementarity determining regions-CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều biến đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, so với trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, so với trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa phần tử thế ở CDR chuỗi nhẹ, ví dụ, một hoặc nhiều sự thay thế CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của chuỗi nhẹ. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa phần tử thế ở CDR3 chuỗi nhẹ ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, ví dụ, sự thay thế xystein thành tyrosin, hoặc xystein thành gốc serin, ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ theo Bảng 1 (ví dụ, SEQ ID NO: 16 hoặc 24 đối với chuột hoặc dạng khảm, không biến đổi; hoặc trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78 đối với trình tự biến đổi).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR (hoặc chung tất cả các CDR) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc chung tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, so với trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tất cả sáu CDR từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1, hoặc các CDR có liên quan mật thiết, ví dụ, CDR mà giống hoặc CDR có ít nhất một sự biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa CDR bất kỳ được mô tả ở đây. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa phần tử thế ở CDR chuỗi nhẹ, ví dụ, một hoặc nhiều sự thay thế ở CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của chuỗi nhẹ. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa phần tử thế ở chuỗi nhẹ CDR3 tại vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, ví dụ, sự thay thế xystein thành tyrosin, hoặc xystein thành gốc serin, tại vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ theo Bảng 1 (ví dụ, SEQ ID NO: 16 hoặc 24 đối với chuột hoặc dạng khảm, không biến đổi; hoặc trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78 đối với trình tự biến đổi).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên; hoặc trình tự ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn

hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tất cả sáu CDR theo Kabat *et al.* (ví dụ, tất cả sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa CDR được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc ít nhất là axit amin từ các vòng siêu biến này kết nối với PD-1; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia *et al.* được thể hiện trong 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số

BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc ít nhất là axit amin từ các vòng siêu biến này mà kết nối với PD-1; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia *et al.* được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc ít nhất là các axit amin trừ các vòng siêu biến này mà kết nối với PD-1; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến theo Chothia *et al.* được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tất cả sáu vòng siêu biến (ví dụ, tất cả sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, hoặc các vòng siêu biến có quan hệ mật

thiết, ví dụ, các vòng siêu biến mà giống hoặc vòng có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn); hoặc vòng có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với tất cả sáu vòng siêu biến theo Chothia *et al.* được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa vòng siêu biến bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến mà có cấu trúc điển hình giống nhau như vòng siêu biến tương ứng của các kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, ví dụ, cấu trúc điển hình giống nhau là ít nhất vòng 1 và/hoặc vòng 2 của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây. Xem, *ví dụ*, Chothia *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; Tomlinson et *al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798 mô tả cấu trúc điển hình của vòng siêu biến. Các cấu trúc này có thể được xác định bằng cách đối chiếu các bảng được mô tả trong các phần tham khảo này.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tổ hợp các CDR hoặc các vòng siêu biến được xác định theo Kabat *et al.* và Chothia *et al.*

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, theo định nghĩa Kabat và Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo định nghĩa Kabat và Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1); hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví

dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay thế (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với môt, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo Kabat và/hoặc Chothia được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa VH CDR1 theo Kabat *et al.* hoặc vòng siêu biến VH 1 theo Chothia *et al.*, hoặc tổ hợp của chúng, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, tổ hợp của CDR của VH CDR1 theo Kabat và Chothia có trình tự axit amin GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 224), hoặc trình tự axit amin về cơ bản là giống (ví dụ, có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn sự thay đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn)). Phân tử kháng thể kháng PD-1 còn có thể chứa, ví dụ, VH CDR 2-3 theo Kabat *et al.* và VL CDR 1-3 theo Kabat *et al., ví dụ*, như được thể hiện trong Bảng 1. Theo đó, theo một số phương án, vùng khung được xác định dựa trên tổ hợp các CDR được xác định theo Kabat *et al.* và vòng siêu biến được định nghĩa theo Chothia *et al.* Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa VH FR1 được xác định dựa vào vòng siêu biến VH 1 theo Chothia *et al.* và VH FR2 được xác định dựa vào VH CDR 1-2 theo Kabat *et al.*, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Phân tử kháng thể kháng PD-1 còn có thể chứa, ví dụ, VH FR 3-4 được xác định dựa vào VH CDR 2-3 theo Kabat *et al.* và VL FR 1-4 được xác định dựa vào VL CDR 1-3 theo Kabat *et al.*

Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa tổ hợp bất kỳ của các CDR hoặc các vòng siêu biến theo định nghĩa Kabat và Chothia. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, theo định nghĩa Kabat và Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat và Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1).

Theo một phương án, ví dụ, phương án bao gồm vùng biến đổi, CDR (ví dụ, CDR Chothia hoặc CDR Kabat), hoặc trình tự khác được đề cập ở đây, ví dụ, trong Bảng 1, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu đơn, phân tử kháng thể đặc hiệu kép, hoặc là phân tử kháng thể mà chứa mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, ví dụ, một nửa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của một nửa kháng thể. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với PD-1 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai với TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và VHCDR3 trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể được làm giống như của người. Theo phương án khác, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu đơn. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể phân tử kháng thể đặc hiệu kép.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 gồm:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 gồm:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224.

Theo một phương án, vùng khung biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ (ví dụ, vùng bao gồm ít nhất là FR1, FR2, FR3, và thông thường là FR4) của phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được chọn từ: (a) khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ chứa ít nhất là 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, hoặc tốt hơn là 100% gốc axit amin từ khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của người, ví dụ, gốc khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ từ kháng thể tự nhiên của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự tương đồng của người; (b) khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ chứa từ 20% đến 80%, 40% đến 60%, 60% đến 90%, hoặc 70% đến 95% gốc axit amin từ khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của người, ví dụ, gốc khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ từ kháng thể trưởng thành của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự tương đồng của người; (c) vùng khung không phải của người (ví dụ, vùng khung của loài gặm nhấm); hoặc (d) vùng khung không phải của người mà được biến đổi, ví dụ, để loại bỏ yếu tố quyết định kháng nguyên hoặc gây độc tế bào, ví dụ, miễn nhiễm, hoặc một phần được làm giống như của người. Theo một phương án, vùng khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ (đặc biệt là FR1, FR2 và/hoặc FR3) có trình tự khung biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ giống nhau ít nhất là 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% hoặc giống với vùng khung của đoạn VL hoặc VH của gen dòng mầm của người.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có ít nhất là having ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi biến đổi hoặc nhiều hơn, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của BAP049-chi-HC, ví dụ, trình tự axit amin của vùng FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được thể hiện trong các FIG. 9A-9B, hoặc SEQ ID NO: 18, 20, 22 hoặc 30. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có một hoặc nhiều: E ở vị trí 1, V ở vị trí 5, A ở vị trí 9, V ở vị trí 11, K ở vị trí 12, K ở vị trí 13, E ở vị trí 16, L ở vị trí 18, R ở vị trí 19, I hoặc V ở vị trí 20, G ở vị trí 24, I ở vị trí 37, A hoặc S ở vị trí 40, T ở vị trí 41, S ở vị trí 42, R ở vị trí 43, M hoặc L ở vị trí 48, V hoặc F ở vị trí 68, T ở vị trí 69, I ở vị trí 70, S ở vị trí 71, A hoặc R ở vị trí 72, K

hoặc N ở vị trí 74, T hoặc K ở vị trí 76, S hoặc N ở vị trí 77, L ở vị trí 79, L ở vị trí 81, E hoặc Q ở vị trí 82, M ở vị trí 83, S hoặc N ở vị trí 84, R ở vị trí 87, A ở vị trí 88, hoặc T ở vị trí 91 của trình tự axit amin của BAP049-chi-HC, ví dụ, trình tự axit amin của FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được thể hiện trong các FIG. 9A-9B, hoặc SEQ ID NO: 18, 20, 22 hoặc 30.

Theo cách khác, hoặc kết hợp với các phần tử thế chuỗi nặng của BAP049-chi-HC được mô tả ở đây, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm. sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi sự biến đổi axit amin hoặc nhiều hơn, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của BAP049-chi-LC, ví dụ, trình tự axit amin được thể hiện trong các FIG. 10A-10B, hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc 26. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có một hoặc nhiều: E ở vị trí 1, V ở vị trí 2, Q ở vị trí 3, L ở vị trí 4, T ở vị trí 7, D hoặc L hoặc A ở vị trí 9, F hoặc T ở vị trí 10, Q ở vị trí 11, S hoặc P ở vị trí 12, L hoặc A ở vị trí 13, S ở vị trí 14, P hoặc L hoặc V ở vị trí 15, K ở vị trí 16, Q hoặc D ở vị trí 17, R ở vị trí 18, A ở vị trí 19, S ở vị trí 20, I hoặc L ở vị trí 21, T ở vị trí 22, L ở vị trí 43, K ở vị trí 48, A hoặc S ở vị trí 49, R hoặc Q ở vị trí 51, Y ở vị trí 55, I ở vị trí 64, S hoặc P ở vị trí 66, S ở vị trí 69, Y ở vị trí 73, G ở vị trí 74, E ở vị trí 76, F ở vị trí 79, N ở vị trí 82, N ở vị trí 83, L hoặc I ở vị trí 84, E ở vị trí 85, S hoặc P ở vị trí 86, D ở vị trí 87, A hoặc F hoặc I ở vị trí 89, T hoặc Y ở vị trí 91, F ở vị trí 93, hoặc Y ở vị trí 102 của trình tự axit amin của BAP049-chi-LC, ví dụ, trình tự axit amin được thể hiện trong các FIG. 10A-10B, hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc 26.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung chuỗi nặng (ví dụ, trình tự axit amin VHFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là giống.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung chuỗi nhẹ (ví dụ, trình tự axit amin VLFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là giống.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung chuỗi nặng (ví dụ, trình tự axit amin VHFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về

cơ bản là giống; và một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung chuỗi nhẹ (ví dụ, trình tự axit amin VLFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là giống.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 147). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP049-hum14 hoặc BAP049-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 151).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 153). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, hoặc BAP049-dòng-D (ví dụ, SEQ ID NO: 157). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP049-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 160).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 162). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, hoặc BAP049-dòng-D (ví dụ, SEQ ID NO: 166).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 4 (VHFW4) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13,

BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 169).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16, hoặc BAP049-dòng-C (ví dụ, SEQ ID NO: 174). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP049-hum01, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 177). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP049-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 181). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP049-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 183). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP049-hum02, BAP049-hum03, hoặc BAP049-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 185).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum06, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 187). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum13, hoặc BAP049-dòng-C (ví dụ, SEQ ID NO: 191). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP049-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 194).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 196). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP049-hum02 hoặc BAP049-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 200). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP049-hum01 hoặc BAP049-dòng-A (ví dụ, SEQ ID NO: 202). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 3

(VLFW3) của BAP049-hum04, BAP049-hum05, hoặc BAP049-dòng-B (ví dụ, SEQ ID NO: 205).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nhẹ 4 (VLFW4) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 208).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, hoặc BAP049-dòng-D (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum14 hoặc BAP049-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể còn chứa vùng khung chuỗi nặng 4 (VHFW4) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 169).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum01 hoặc BAP049-dòng-A (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 202 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum02 hoặc BAP049-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID

NO: 200 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum04, BAP049-hum05, hoặc BAP049-dòng-B (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 205 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 181 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum07 (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16, hoặc BAP049-dòng-C (ví dụ, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 194 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 183 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể còn chứa vùng khung chuỗi nhẹ 4 (VLFW4) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 208).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum01 hoặc BAP049-dòng-A (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum01 hoặc BAP049-dòng-A (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 202 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum02 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153

(VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum02 (ví dụ, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 200 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 200 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum04 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum04 (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 205 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum05 hoặc BAP049-dòng-B (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum05 hoặc BAP049-dòng-B (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 205 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 181 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum07 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum07 (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum08 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-

hum08 (ví dụ, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum09 hoặc BAP049-dòng-C (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum09 hoặc BAP049-dòng-C (ví dụ, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum10 hoặc BAP049-dòng-D (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum10 hoặc BAP049-dòng-D (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum11 hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum11 hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 194 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), và SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 183 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum14 (ví dụ, SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum14 (ví dụ, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng 1-3 của BAP049-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2), và SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) và vùng khung chuỗi nhẹ 1-3 của BAP049-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), và SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 còn chứa vùng khung chuỗi nặng 4 (VHFW4) của BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 169) và vùng khung chuỗi nhẹ 4 (VLFW4) of BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E (ví dụ, SEQ ID NO: 208).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa vùng khung chuỗi nặng có tổ hợp gồm vùng khung FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong các FIG. 5 hoặc 7. Theo phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nhẹ có tổ hợp gồm vùng khung của FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong các FIG. 5 hoặc 7. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung chuỗi nặng có tổ hợp gồm các vùng khung của FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong các FIG. 5 hoặc 7, và vùng khung chuỗi nhẹ có tổ hợp gồm vùng khung của FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong các FIG. 5 hoặc 7.

Theo một phương án, miền biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng PD-1 có trình tự axit amin, trình tự mà về cơ bản là giống với

axit amin được mô tả ở đây, ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn với vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây, *ví dụ*, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc khác ít nhất là 1 hoặc 5 gốc, nhưng ít hơn 40, 30, 20, hoặc 10 gốc, so với vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây.

Theo một phương án, vùng biến đổi trên chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng PD-1 có trình tự axit amin được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được mô tả ở đây hoặc axit nucleic lai hóa với trình tự axit nucleic được mô tả ở đây (ví dụ, trình tự axit nucleic được thể hiện trong Bảng 1 và 2) hoặc bổ thể của nó, ví dụ, ở độ nghiêm ngặt thấp, trung bình hoặc cao, hoặc điều kiện lai hóa khác được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, ba, hoặc bốn vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, các vùng biến đổi, có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống nhau ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc khác không nhiều hơn 1, 2, 5, 10, hoặc 15 gốc axit amin so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa miền VH và/hoặc VL được mã hóa bằng axit có trình tự nucleotit như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi

nhẹ có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc bốn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR và/hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR và/hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa tất cả sáu CDR và/hoặc vòng siêu biến được mô tả ở đây, ví dụ, được mô tả trong Bảng 1.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 là toàn bộ kháng thể hoặc mảnh của nó (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, Fv, hoặc mảnh Fv chuỗi đơn Fv (scFv)). Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể có tính đặc hiệu đơn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 cũng có thể được làm giống như người, dạng khảm, của lạc đà, của cá mập, hoặc phân tử kháng thể được tạo ra *in vitro*. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 của nó là phân tử kháng thể được làm giống như của người. Chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể là dài đầy đủ (ví dụ, kháng thể có thể chứa ít nhất là một, và tốt hơn là hai, toàn bộ chuỗi nặng, và ít nhất là một, và tốt hơn là hai, toàn bộ chuỗi nhẹ) hoặc có thể chứa mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, Fv, mảnh Fv chuỗi đơn, kháng thể đơn miền, diabody (dAb), kháng thể hai hóa trị, hoặc kháng thể đặc hiệu kép hoặc mảnh của nó, biến thể miền đơn của nó, hoặc kháng thể của lạc đà).

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 ở dạng phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với PD-1 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai đối với TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và TIM-3. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và LAG-3. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5). Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và CEACAM-1. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và CEACAM-5. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và PD-L1. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với PD-1 và PD-L2. Tổ hợp bất kỳ của các phân tử nêu trên có thể được tạo trong phân tử kháng thể đa đặc hiệu, ví dụ, kháng thể ba đặc hiệu gồm tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất với PD-1, và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai và thứ ba với một hoặc nhiều trong số: TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với phân tử đặc hiệu kép chứa một hoặc nhiều trong số: TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép được sử dụng trong tổ hợp gắn kết với CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5) và LAG-3. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép được sử dụng trong tổ hợp gắn kết với CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5) và TIM-3. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép được sử dụng trong tổ hợp gắn kết với LAG-3 và TIM-3.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 có vùng cố định trên chuỗi nặng (Fc) được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; cụ thể là, được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4, cụ thể hơn là, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1 hoặc IgG2 (ví dụ, IgG1, IgG2 hoặc IgG4 của người). Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nặng là IgG1 của người. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 có vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ dạng kapa hoặc lamđa, tốt hơn là kapa (ví dụ, dạng kapa của người). Theo một phương án, vùng cố định được biến đổi, ví dụ, đột biến, để điều biến đặc tính của phân tử kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, để tăng hoặc giảm một hoặc nhiều trong số: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số gốc xystein, chức năng tế bào hiệu ứng, hoặc chức năng bổ thể). Ví dụ, vùng cố định được đột biến ở vị trí 296 (M thành Y), 298 (S thành T), 300 (T thành E), 477 (H thành K) và 478 (N thành F) để biến đổi gắn kết thụ thể Fc (ví dụ, vị trí đột biến tương ứng với các vị trí 132 (M thành Y), 134 (S thành T), 136 (T thành E), 313 (H thành K) và 314 (N thành F) của SEQ ID NO: 212 hoặc 214; hoặc các vị trí 135 (M thành Y), 137 (S thành T), 139 (T thành E), 316 (H thành K) và 317 (N thành F) của SEQ ID NO: 215, 216, 217 hoặc 218). Theo phương án khác, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG4, ví dụ, IgG4 của người, đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa IgG4 của người đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án khác, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, ví dụ, IgG1 của người, đột biến ở một

hoặc nhiều ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, N thành A), vị trí 265 theo cách đánh số EU (ví dụ, D thành A), vị trí 329 theo cách đánh số EU (ví dụ, P thành A), vị trí 234 theo cách đánh số EU (ví dụ, L thành A), hoặc vị trí 235 theo cách đánh số EU (ví dụ, L thành A), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa IgG1 của người đột biến ở hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí đã nêu trên, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được phân lập hoặc tái tổ hợp.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 là phân tử kháng thể được làm giống như của người.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop tế bào T là thấp hơn 700, 600, 500, 400 hoặc thấp hơn.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-PD-1 là phân tử kháng thể được làm giống như của người và có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop tế bào T là 300 đến 700, 400 đến 650, 450 đến 600, hoặc điểm rủi ro như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng bộc lộ phân tử axit nucleic mà chứa một hoặc cả hai trình tự nucleotit mà mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, CDR, vòng siêu biến, vùng khung của phân tử kháng thể kháng PD-1, như được mô tả ở đây. Theo phương án nhất định, trình tự nucleotit mà mã hóa phân tử kháng thể kháng PD-1 là codon được tối ưu hóa. Ví dụ, sáng chế bộc lộ axit nucleic thứ nhất và thứ hai lần lượt mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD-1 được chọn từ một hoặc nhiều, ví dụ, bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống. Ví dụ, axit nucleic có thể có trình tự nucleotit như được quy định trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit từ trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mà mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc vùng cố định trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mà mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc vùng cố định trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) với trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên.

Các trình tự nucleotit đã nêu trên mã hóa miền biến đổi và vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng-PD-1 có thể có trong phân tử axit nucleic riêng biệt, hoặc trong cùng phân tử axit nucleic. Theo phương án nhất định, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa trình tự dẫn đầu, ví dụ, trình tự dẫn đầu được thể hiện trong Bảng 4, hoặc trình tự về cơ bản là giống.

Theo phương án nhất định, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR, hoặc vòng siêu biến, từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR, hoặc vòng siêu biến, từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được quy định trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo phương án khác nữa, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR, hoặc vòng siêu biến, từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được quy định trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%,

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

Theo một phương án, phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể kháng PD-1 mà chứa phần tử thế trong chuỗi nhẹ CDR3 ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ, ví dụ, thay thế gốc xystein thành tyrosin, hoặc xystein thành serin, ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ theo Bảng 1 (ví dụ, SEQ ID NO: 16 hoặc 24 đối với của chuột hoặc dạng khảm, không biến đổi; hoặc trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78 đối với trình tự biến đổi).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều vùng khung chuỗi nặng (ví dụ, bất kỳ trong số VHFW1 (loại a), VHFW1 (loại b), VHFW2 (loại a), VHFW2 (loại b), VHFW2 (loại c), VHFW3 (loại a), VHFW3 (loại b), hoặc VHFW4, hoặc bất kỳ tổ hợp của chúng, ví dụ, tổ hợp khung như được mô tả ở đây) bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, như được tổng kết trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là giống. Ví dụ, phân tử axit nucleic có thể có trình tự nucleotit như được quy định trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều vùng khung chuỗi nhẹ (ví dụ, bất kỳ trong số VLFW1 (loại a), VLFW1 (loại b), VLFW1 (loại c), VLFW1 (type d), VLFW1 (type e), VLFW2 (loại a), VLFW2 (loại b), VLFW2 (loại c), VLFW3 (loại a), VLFW3 (loại b), VLFW3 (loại c), VLFW3 (type d), hoặc VLFW4, hoặc bất kỳ tổ hợp của chúng, ví dụ, tổ hợp khung như được mô tả ở đây) bất kỳ trong số BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-dòng-A, BAP049-dòng-B, BAP049-dòng-C, BAP049-dòng-D, hoặc BAP049-dòng-E, như được tổng kết trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là giống. Ví dụ, phân tử axit nucleic có thể có trình tự nucleotit như

được quy định trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều vùng khung chuỗi nặng và một hoặc nhiều vùng khung chuỗi nhẹ như được mô tả ở đây. Vùng khung chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể có mặt ở cùng vectơ hoặc các vectơ riêng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ tế bào chủ và vectơ chứa axit nucleic được mô tả ở đây. Axit nucleic có thể có mặt vectơ đơn hoặc hoặc vectơ riêng có mặt trong cùng tế bào chủ hoặc tế bào chủ riêng. Tế bào chủ có thể là tế bào nhân chuẩn, ví dụ, tế bào động vật có vú, tế bào côn trùng, tế bào nấm men, hoặc tế bào nhân sơ, ví dụ, *E. coli*. Ví dụ, tế bào động vật có vú có thể là tế bào được nuôi cấy hoặc là dòng tế bào. Tế bào động vật có vú điển hình chứa dòng tế bào lympho (ví dụ, NSO), tế bào trứng của chuột hamster Trung Quốc (CHO), tế bào COS, tế bào noãn bào, và tế bào từ động vật chuyển gen, ví dụ, tế bào biểu mô của động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp tạo phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Phương pháp này bao gồm: tạo kháng nguyên PD-1 (ví dụ, kháng nguyên chứa ít nhất là một phần của epitop PD-1); thu phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với polipeptit PD-1; và đánh giá liệu phân tử kháng thể này có gắn kết đặc hiệu với polypeptit PD-1 không, hoặc đánh giá hiệu quả của phân tử kháng thể ở dạng biến đổi, ví dụ, ức chế, hoạt tính của PD-1. Phương pháp còn có thể bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể, ví dụ, con người hoặc động vật không phải con người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất, chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, gồm chất mang dược dụng, tá dược hoặc chất ổn định, và ít nhất là một phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây. Theo một phương án, chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, gồm tổ hợp gồm phân tử kháng thể và một hoặc nhiều chất, ví dụ, chất có tác dụng điều trị bệnh hoặc phân tử kháng thể khác, như được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể được liên hợp với chất đánh dấu hoặc chất có tác dụng điều trị bệnh.

Phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể ức chế, giảm hoặc trung hòa một hoặc nhiều hoạt tính của PD-1, tạo phong bế hoặc giảm trạm kiểm soát miễn

dịch. Theo một phương án, phân tử kháng thể tạo ra một hoặc nhiều: tăng tế bào lympho, tăng tăng sinh gây ra bởi thụ thể tế bào T, giảm trốn miễn dịch do tế bào ung thư, phục hồi chức năng tế bào hiệu ứng (ví dụ, một hoặc nhiều trong số chức năng tăng sinh tế bào T, tiết IFN-γ hoặc tiêu tế bào), ức chế điều hòa chức năng tế bào T, hoặc tác động lên hoạt tính của các loại đa bào, chẳng hạn như điều hòa tế bào T, tế bào T hiệu ứng và tế bào NK). Do đó, các phân tử kháng thể này có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn khi đó tăng cường phản ứng miễn dịch ở đối tượng mong muốn.

Sử dụng các phân tử kháng thể kháng PD-1

Theo đó, theo khía cạnh khác, phương pháp đề xuất điều biến phản ứng miễn dịch ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây (ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1), riêng lẻ nó hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức, để điều biến phản ứng miễn dịch ở đối tượng. Theo một phương án, phân tử kháng thể tăng cường, kích thích hoặc tăng phản ứng miễn dịch ở đối tượng. Đối tượng có thể là động vật có vú, ví dụ, linh tưởng, tốt hơn là linh trưởng bậc cao, ví dụ, con người (ví dụ, bệnh nhân mắc, hoặc có nguy cơ mắc, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, đối tượng cần thiết tăng cường phản ứng miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ, mắc rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, ung thư hoặc rối loạn nhiễm trùng như được mô tả ở đây. Theo phương án nhất định, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, suy giảm miễn dịch. Ví dụ, đối tượng đang trải qua hoặc đã và đang trải qua điều trị bằng hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp xạ trị. Ngoài ra, hoặc trong tổ hợp, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, suy giảm miễn dịch do nhiễm trùng.

Theo một khía cạnh, đề xuất phương pháp điều trị (ví dụ, một hoặc nhiều trong số giảm, ức chế hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh) ung thư hoặc u ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất điều biến phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích) hoặc chất điều biến của phân tử ức chế (ví dụ, chất ức chế của chất ức chế trạm kiểm soát miễn dịch), ví dụ, như được mô tả ở đây.

Theo phương án nhất định, ung thư được xử lý bằng phân tử kháng thể kháng PD-1, bao gồm nhưng không giới hạn ở, khối u rắn, ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy, ví dụ, đa u tủy), và tổn thương di căn. Theo một phương án, ung thư là khối u rắn. Các ví dụ về khối u rắn bao gồm các khối u ác tính, ví dụ, sarcom và ung thư biểu mô, ví dụ, ung thư tuyến các hệ cơ quan khác nhau, chẳng hạn như hệ cơ quan ảnh hưởng đến phổi, vú, buồng trứng, lympho, tiêu hóa (ví dụ, ruột kết), hậu môn, bộ phận sinh học và đường sinh dục (ví dụ, tế bào thận, urothelial, bàng quang, tuyến tiền liệt), yết hầu, CNS (ví dụ, tế bào não, thần kinh hoặc thần kinh đệm), đầu và cổ, da (ví dụ, u ác tính), và tuyến tụy, cũng như ung thư tuyến bao gồm các khối u ác tính chẳng hạn như ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào trực tràng, ung thư gan, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư ruột non và ung thư thực quản. Ung thư có thể ở giai đoạn đầu, giữa, sau hoặc ung thư di căn.

Theo một phương án, ung thư được chọn từ ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC có squamous và/hoặc non-squamous histology, hoặc ung thư tuyến NSCLC)), u ác tính (ví dụ, u ác tính tiến triển), ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận), ung thư gan, u tủy (ví dụ, đa u tủy), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả trong số thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, ví dụ, ung thư vú âm tính ba), ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ (HNSCC), ung thư hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư cổ tử cung, bệnh tăng sinh lympho (ví dụ, bệnh tăng sinh lympho sau chuyển ghép) hoặc ung thư máu, U lympho tế bào T, U lympho tế bào B, u lympho không Hogdkin, hoặc a bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy hoặc bệnh bạch cầu lympho).

Theo phương án khác, bệnh ung thư được chọn từ ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư tiến triển hoặc di căn), u ác tính hoặc ung thư biểu mô phổi, ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Theo một phương án, ung thư là ung thư phổi, ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ.

Theo một phương án, ung thư là u ác tính, ví dụ, u ác tính tiến triển. Theo một phương án, ung thư là u ác tính tiến triển hoặc không thể cắt bỏ không phản ứng với các phép trị bệnh khác. Theo phương án khác, ung thư là u ác tính có đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được

dùng sau khi điều trị bằng kháng thể kháng-CTLA4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

Theo phương án khác, ung thư là ung thư biểu mô gan, ví dụ, ung thư biểu mô gan tiến triển, có hoặc không có xâm nhiễm virut, ví dụ, viêm gan siêu vi mạn tính.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển.

Theo phương án khác nữa, ung thư là u tủy, ví dụ, đa u tủy.

Theo phương án khác nữa, ung thư là ung thư thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, RCC di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận (CCRCC)).

Theo một phương án, vi môi trường ung thư có mức độ biểu hiện PD-L1 cao. Ngoài ra, hoặc trong tổ hợp, vi môi trường ung thư có thể có biểu hiện IFNγ và/hoặc CD8 tăng.

Theo một số phương án, đối tượng có, hoặc được xác định là có, u mà có một hoặc nhiều mức độ hoặc biểu hiện PD-L1 cao, hoặc mắc tế bào lympho thâm nhiễm vào u (TIL)+ (ví dụ, là có số lượng TIL tăng), hoặc cả hai. Theo phương án nhất định, đối tượng là, hoặc được xác định là có, u mà có mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và là TIL+. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên có khối u mà có một hoặc nhiều mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao, hoặc là TIL+, hoặc cả hai. Theo phương án nhất định, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên có khối u mà có mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và như là TIL+. Theo một số phương án, khối u là TIL+ dương tính với CD8 và IFNγ. Theo một số phương án, đối tượng mắc, hoặc được xác định làm mắc, phần trăm tế bào cao mà dương tính với một, hai hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ. Theo phương án nhất định, đối tượng có hoặc được xác định là có phần trăm tế bào cao dương tính với tất cả PD-L1, CD8, và IFNγ.

Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên phần trăm cao tế bào dương tính với một hai nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ. Theo phương án nhất định, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên phần trăm cao tế bào dương tính với tất cả PD-L1, CD8, và IFNγ. Theo một số phương án, đối tượng có, hoặc được xác định là có một, hai, hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ, và một hoặc nhiều ở ung thư phổi, ví dụ, ung thư phổi tế bào vảy hoặc ung thư tuyến phổi; ung thư đầu và cổ; ung thư cổ

tử cung tế bào vảy; ung thư dạ dày; ung thư thực quản; ung thư tuyến giáp; u ác tính, và/hoặc ung thư mũi họng (NPC). Theo phương án nhất định, các phương pháp được mô tả ở đây còn mô tả xác định đối tượng dựa trên có một, hai hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ, và một hoặc nhiều trong số ung thư phổi, ví dụ, ung thư phổi tế bào vảy hoặc ung thư tuyến phổi; ung thư đầu và cổ; ung thư cổ tử cung tế bào vảy; ung thư dạ dày; ung thư tuyến giáp; u ác tính, và hoặc ung thư mũi họng.

Phương pháp và dược phẩm được bộc lộ ở đây hữu dụng để điều trị tổn thương di căn có liên quan đến các bệnh ung thư nói trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh nhiễm trùng ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức. Theo một phương án, bệnh nhiễm trùng được chọn từ nhiễm viêm gan (ví dụ, nhiễm trùng viêm gan C), hoặc nhiễm trùng máu.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất phương pháp tăng cường phản ứng miễn dịch với kháng nguyên ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng: (i) kháng nguyên; và (ii) phân tử kháng thể kháng PD-1, để tăng cường phản ứng miễn dịch với kháng nguyên ở đối tượng. Kháng nguyên có thể là, ví dụ, kháng nguyên u, kháng nguyên virut, kháng nguyên vi khuẩn hoặc kháng nguyên từ mầm bệnh.

Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng có đối tượng theo đường hệ thống (ví dụ, qua đường miệng, đường ngoài tiêu hóa, đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trực tràng, đường cơ, trong bụng, qua đường mũi, qua da, hoặc bằng cách hít hoặc tách trong khoang), tại chỗ, hoặc bằng cách dùng qua màng nhầy, chẳng hạn như mũi, họng và ống phế quản.

Liều dùng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch) ở liều lượng khoảng 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Lịch dùng thuốc có thể thay đổi từ, ví dụ, một lần một tuần đến một lần trong 2, 3, hoặc 4 tuần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều lượng từ khoảng 10 đến 20mg/kg hai tuần một lần.

Phân tử kháng thể được mô tả ở đây được ưu tiên để sử dụng trong các phương pháp được mô tả ở đây, mặc dù các kháng thể kháng-PD-1 khác có thể được sử dụng thay cho, hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1 theo sáng chế.

Điều trị bệnh kết hợp

Các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với các chất hoặc phương thức điều trị bệnh khác. Theo một phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây, kết hợp với chất hoặc phương thức hoặc cách thức điều trị khác, ở lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc ngăn rối loạn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất hoặc phương thức hoặc cách thức điều trị bệnh có thể được dùng cùng lúc hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ. Tổ hợp và trình tự bất kỳ của phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất, phương thức hoặc cách thức điều trị bệnh khác (ví dụ, như được mô tả ở đây) có thể được sử dụng. Phân tử kháng thể và/hoặc các chất, phương thức hoặc cách thức điều trị bệnh khác có thể được dùng trong suốt thời gian rối loạn hoạt động, hoặc trong suốt thời gian thuyên giảm hoặc bệnh có hoạt tính giảm. Phân tử kháng thể có thể được dùng trước điều trị khác, cùng với điều trị, sau điều trị, hoặc trong suốt thời gian thuyên giảm rối loạn.

Theo phương án nhất định, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa học trị liệu, phép điều trị chống ung thư khác (ví dụ, các phương pháp điều trị có mục đích chống ung thư, phương pháp gen, phương pháp virut, liệu pháp ARN chuyển ghét tủy xương, liệu pháp nano, hoặc các dược chất hủy u), các chất gây độc tế bào, các phương pháp trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, xytokin hoặc phương pháp miễn dịch trên cơ sở tế bào), phương pháp phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ ngực) hoặc xạ trị, hoặc tổ hợp bất kỳ của các phương pháp trên. Phương pháp điều trị bổ sung có thể ở dạng tá dược hoặc phương pháp điều trị bổ trợ. Theo một số phương án, phép điều trị bệnh bổ sung là chất ức chế enzym (ví dụ, chất ức chế enzym phân tử nhỏ) hoặc chất ức chế di căn. Các chất gây độc tế bào điển hình có thể được dùng kết hợp với. bao gồm chất chống vi ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống trao đổi, chất ức chế phân bào, chất tạo alkyl, chất chống u bướu, vinca alkaloit, tác nhân xen vào giữa, các chất có khả năng can thiệp vào con đường truyền tín hiệu, các chất thúc đẩy sự chết tế bào, các chất ức chế proteosom, và

phóng xạ (ví dụ, chiếu xạ một phần hoặc toàn bộ cơ thể (ví dụ, chiếu xạ gamma). Theo phương án khác, phép điều trị bổ sung là phẫu thuật hoặc xạ trị, hoặc sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, phép điều trị bổ sung có mục tiêu một hoặc nhiều trong số con đường PI3K/AKT/mTOR, chất ức chế HSP90, hoặc chất ức chế vi ống.

Ngoài ra, hoặc kết hợp với các tổ hợp đã nói, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích hoặc chất ức chế của phân tử ức chế, ví dụ, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch); vắc-xin, ví dụ, vắc-xin điều trị ung thư; hoặc các dạng khác của điều trị miễn dịch tế bào.

Các chế phẩm kết hợp không giới hạn và các cách sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1 bao gồm dưới đây.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất điều biến của phân tử đồng kích thích hoặc phân tử ức chế, ví dụ, phối tử hoặc thụ thể đồng kích thích.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất ức chế của phân tử ức chế (hoặc điểm kiểm soát miễn dịch) được chọn từ PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và/hoặc TGFR beta. Sự ức chế của phân tử ức chế có thể được tiến hành bằng sự ức chế ở mức độ ADN, ARN hoặc protein. Theo nhiều phương án, axit nucleic ức chế (ví dụ, dsRNA, siRNA hoặc shRNA), có thể được sử dụng để ức chế biểu hiện của phân tử ức chế. Theo phương án khác, chất ức chế của tín hiệu ức chế là, polypeptit ví dụ, phối tử hòa tan, hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, mà gắn kết với phân tử ức chế. Theo một phương án, chất ức chế là phối tử hòa tan (ví dụ, CTLA-4-Ig), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể gắn kết với PD-L1, PD-L2 hoặc CTLA-4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có

thể được dùng kết hợp với kháng thể kháng-CTLA-4, ví dụ, ipilimumab, ví dụ, để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được chọn từ: u ác tính, ví dụ, u ác tính di căn; ung thư phổi, ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ; hoặc ung thư tuyến tiền liệt). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng sau khi điều trị bằng kháng thể kháng-CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

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

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

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

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

Chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây có thể được dùng riêng biệt, ví dụ, là các kháng thể riêng biệt hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc được liên kết, ví dụ, là phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba. Theo một phương án, sử dụng kháng thể đặc hiệu kép chứa phân tử kháng thể kháng PD-1 và kháng-TIM-3, kháng-CEACAM (ví dụ, kháng-CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc kháng-CEACAM-5), hoặc kháng thể kháng-LAG-3, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc u máu ác tính).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với xytokin. Xytokin có thể được sử dụng là phân tử dung hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1, hoặc dược phẩm tách biệt. Theo một phương án, kháng thể kháng-PD-1 được dùng kết hợp với một, hai, ba hoặc nhiều xytokin, ví dụ, là phân tử dung hợp hoặc các

dược phẩm tách biệt. Theo một phương án, xytokin là intơlơkin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với PD-1), tính đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, LAG-3 hoặc TIM-3), và tùy ý liên kết với miền intơlơkin (ví dụ, IL-12) ví dụ, IL-12 dài đầy đủ hoặc một phần của nó. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và xytokin được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn).

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với kháng thể đặc hiệu chống HLA C, ví dụ, kháng thể đặc hiệu với thụ thể tương tự globulin miễn dịch gây chế tế bào (cũng được đề cập ở đây là "kháng thể kháng-KIR"). Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng-KIR được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn, ví dụ, khối u rắn tiến triển).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất điều trị miễn dịch tế bào (ví dụ, Provenge® (ví dụ, Sipuleucel-T)), và tùy ý kết hợp với xyclophosphamit. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1, Provenge® và/hoặc xyclophosphamit được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với vắc-xin, ví dụ, vắc-xin ung thư, (ví dụ, vắc-xin ung thư biểu mô thận tế bào đuôi gai (DC-RCC)). Theo một phương án, vắc-xin là trên cơ sở peptit, trên cơ sở ADN, trên cơ sở ARN, hoặc trên cơ sở kháng nguyên, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng. Theo nhiều phương án, vắc-xin chứa một hoặc nhiều peptit, axit nucleic (ví dụ, ADN hoặc ARN), kháng nguyên, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và vắc-xin DC-RCC được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, ung thư biểu mô thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận (CCRCC)).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với tá dược.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu để điều trị ung thư phổi, ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dung bởi phổi tiêu chuẩn, ví dụ, NSCLC, chất hóa trị liệu, ví dụ, trị liệu kép, để điều trị ung thư phổi. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với chất ức chế indoleamin-pyrol 2,3-dioxygenaza (IDO) (ví dụ, (4E)-4-[(3-clo-4-floanilin)-nitrosometyliden]-1,2,5-oxadiazol-3-amin (cũng được biết là INCB24360), indoximod (1-metyl-D-tryptophan), α-xyclohexyl-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (cũng được biết là NLG919), v.v.) trong đối tượng mắc ung thư di căn hoặc tiến triển (ví dụ, bệnh nhân mắc ung thư NSCL di căn và tái phát).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chiến lược trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, intơlơkin-2 hoặc interferon-□), chất gắn đích (ví dụ, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng với VEGF); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib; chất ức chế ARNi; hoặc chất ức chế của chất môi giới xuôi dòng của tines hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế của mục tiêu động vật có vú của rapamyxin (mTOR), ví dụ, everolimus và temsirolimus. Chế phẩm kết hợp bất kỳ của các chế phẩm kết hợp này có thể được sử dụng để điều trị ung thư thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận (CCRCC)) hoặc RCC di căn.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng kết hợp với chất ức chế MEK (ví dụ, chất ức chế MEK như được mô tả ở đây). Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-PD-1 và chất ức chế MEK được sử dụng để điều trị ung thư (ví dụ, ung

thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp là được chọn từ u ác tính, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u máu ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào thận. Theo phương án nhất định, ung thư chứa đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600E), kiểu dại BRAF, kiểu dại KRAS hoặc đột biến hoạt hóa KRAS. Ung thư có thể là ở giai đoạn đầu, giữa hoặc cuối.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với một, hai hoặc tất cả trong số oxaliplatin, leucovorin hoặc 5-FU (ví dụ, đồng điều trị FOLFOX). Ngoài ra hoặc kết hợp, chế phẩn kết hợp còn chứa chất ức chế VEGF (ví dụ, chất ức chế VEGF như được mô tả ở đây). Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-PD-1, đồng điều trị FOLFOX, và chất ức chế VEGF được sử dụng để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp là được chọn từ u ác tính, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u máu ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào thận. Ung thư có thể là ở giai đoạn đầu, giữa hoặc cuối.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng với chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, axitinib) để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận và các khối u rắn khác.

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

Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được liên kết với cơ chất, ví dụ, chất hoặc gốc gây độc tế bào hoặc (ví dụ, dược chất trị bệnh; hợp chất phát phóng xạ; phân tử thực bật, nấm, hoặc gốc vi khuẩn; hoặc protein sinh học (ví dụ, độc tố protein) hoặc hạt (ví dụ, hạt virut tái tổ hợp, ví dụ, qua protein bao phủ virut). Ví dụ, kháng thể có thể được gắn với đồng vị có hoạt tính phóng xạ chẳng hạn như bức xạ α, β, hoặc γ, hoặc bức xạ a β và γ.

Chế phẩm kết hợp và trình tự bất kỳ của phân tử kháng thể kháng PD-1 và các chất, phương thức hoặc cách thức điều trị bệnh khác (ví dụ, như được mô tả ở đây) có thể được sử dụng. Phân tử kháng thể và/hoặc các chất, phương thức hoặc cách thức điều

trị bệnh khác có thể được dùng trong suốt thời gian rối loạn phát tác, hoặc suốt thời gian thuyên giảm hoặc thời gian bệnh phát tác giảm. Phân tử kháng thể có thể được dùng trước, đồng thời hoặc sau điều trị khác, hoặc trong thời gian thuyên giảm rối loạn.

Liệu pháp kết hợp bổ sung

Các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây (ví dụ, các kháng thể PD-1 và các phương pháp sử dụng chúng) có thể được sử dụng kết hợp với các chất hoặc phương thức trị bệnh khác, ví dụ, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số các chất được liệt kế trong Bảng 7. Theo một phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế trong số PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), hoặc CTLA-4)), còn bao gồm việc dùng chất trị bệnh thứ hai được chọn từ được chọn từ một hoặc nhiều chất được liệt kế trong Bảng 7, ở lượng có hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn, ví dụ, rối loạn như được mô tả ở đây, ví dụ, ung thư. Khi đươc dùng kết hợp, phân tử kháng thể kháng PD-1, chất bổ sunng (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, có thể được dùng ở lượng hoặc liều cao hơn, thấp hơn hoặc giống với lượng hoặc liều lượng của từng chất được dùng riêng lẻ, ví dụ, như trị liệu đơn. Theo phương án nhất định, lượng hoặc liều lượng được dùng của kháng thể kháng-PD-1, chất bổ sung (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, là thấp hơn (ví dụ, ít nhất là 20%, ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, hoặc ít nhất là 50%) so với lượng hoặc liều lượng của từng chất được sử dụng riêng lẻ, ví dụ, như trị liệu đơn. Theo phương án khác, lượng hoặc liều lượng của kháng thể kháng-PD-1, chất bổ sung (ví dụ, chất thứ hai hoặc thứ ba), hoặc tất cả, tạo ta hiệu ứng mong muốn (ví dụ, điều trị ung thư) là thấp hơn (ví dụ, thấp hơn ít nhất là 20%, ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, hoặc ít nhất là 50%).

Theo phương án khác, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều chất được liệt kế trong Bảng 7. Theo một phương án, ung thư là được chọn từ ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC có mô vảy và/hoặc không vảy, hoặc ung thư tuyến NSCLC), hoặc được bộc lộ trong công bố được liệt kê trong Bảng 7. Theo một số phương án, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số: 1) chất ức chế protein kinaza C (PKC); 2) chất ức chế protein sốc nhiệt 90 (HSP90); 3) chất ức chế của phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và/hoặc mục tiêu của

rapamyxin (mTOR); 4) chất ức chế của sắc tố tế bào P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17 hoặc chất ức chế 17alpha-hydroxylaza/C17-20 Lyaza); 5) chất tạo chelat sắt; 6) chất ức chế aromataza; 7) chất ức chế của p53, ví dụ, chất ức chế của tương tác p53/Mdm2; 8) chất cảm ứng gây chết tế bào; 9) chất ức chế tạo mạch; 10) chất ức chế aldosterone syntaza; 11) chất ức chế thụ thể làm trơn (SMO); 12) chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR); 13) chất ức chế tạo tín hiệu Wnt; 14) chất ức chế CDK4/6; 15) chất ức chế thụ thể của nhân tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGFR2)/thụ thể của nhân tố tăng trưởng nguyên bào sợi 4 (FGFR4); 16) chất ức chế của nhân tố kích thích quần thể đại thực bào (M-CSF); 17) chất ức chế của một hoặc nhiều trong số c-KIT, giải phóng histamine, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC; 18) chất ức chế của một hoặc nhiều trong số VEGFR-2 (ví dụ, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT hoặc Raf kinaza C; 19) chất chủ vận somatostatin và/hoặc chất ức chế giải phóng hoocmon tăng trưởng; 20) chất ức chế kinaza u lympho thoái biến (ALK); 21) chất ức chế thụ thể nhân tố tăng tưởng tương tự insulin 1 (IGF-1R); 22) chất ức chế P-Glycoprotein 1; 23) chất ức chế thụ thể của nhân tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR); 24) chất ức chế BCR-ABL kinaza; 25) chất ức chế FGFR; 26) chất ức chế của CYP11B2; 27) chất ức chế HDM2, ví dụ, chất ức chế của tương tác HDM2-p53; 28) chất ức chế tyrosin kinaza; 29) chất ức chế của c-MET; 30) chất ức chế của JAK; 31) chất ức chế của DAC; 32) chất ức chế của 11β-hydroxylaza; 33) chất ức chế của IAP; 34) chất ức chế của PIM kinaza; 35) chất ức chế của Porcupin; 36) chất ức chế của BRAF, ví dụ, BRAF V600E hoặc bRAF kiểu dại; 37) chất ức chế của HER3; 38) chất ức chế của MEK; hoặc 39) chất ức chế của a lipit kinaza, ví dụ, như được mô tả ở đây và trong Bảng 7.

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

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

Theo phương án khác, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số: Hợp chất A9, hợp chất A16, hợp chất A17, hợp chất A21, hợp chất A22, hợp chất A25, hợp chất A28, hợp chất A48, và Hợp chất 49.

Theo nhiều phương án, chất trị bệnh thứ hai được dùng ở liều trị bệnh hoặc thấp hơn liều trị bệnh. Theo phương án nhất định, nồng độ của chất trị bệnh thứ hai cần thiết để thu được ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, là thấp hơn khi chất trị bệnh thứ hai được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1 so với khi chất trị bệnh thứ hai được dùng riêng lẻ. Theo phương án nhất định, nồng độ của phân tử kháng thể kháng PD-1 cần thiết để thu được sự ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, là thấp hơn khi phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất trị bệnh thứ hai so với khi phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng riêng lẻ. Theo phương án nhất định, trong liệu pháp kết hợp, nồng độ của chất trị bệnh thứ hai cần thiết để thu được sự ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, là thấp hơn lượng điều trị bệnh của chất trị bệnh thứ hai dạng chất trị liệu đơn, ví dụ, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90%. Theo phương án nhất định, trong trị liệu kết hợp, nồng độ của phân tử kháng thể kháng PD-1 cần thiết để thu được sự ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, là thấp hơn lượng điề trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng chất trị liệu đơn, ví dụ, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90%.

Sự phát hiện

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp phát hiện sự có mặt của PD-1 trong mẫu, ví dụ, *in vitro* hoặc *in vivo* (ví dụ, mẫu sinh học, ví dụ, huyết thanh, tinh dịch hoặc nước tiểu, hoặc sinh thiết mô, ví dụ, từ tổn thương tăng sinh cao hoặc tổn thương ung thư). Phương pháp đối tượng có thể được sử dụng để đánh giá (ví dụ, điều trị kiểm soát hoặc tiến triển của, chẩn đoán và/hoặc giai đoạn rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, rối loạn tăng sinh cao hoặc rối loạn ung thư ở đối tượng). Phương pháp bao gồm: (i) cho mẫu tiếp xúc với (và tùy ý kham khảo, ví dụ, mẫu đối chứng), hoặc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể như được mô tả ở đây, trong điều kiện cho phép tương tác để dẫn đến, và (ii) phát hiện sự hình thành của phức giữa phân tử kháng thể, và mẫu (và tùy ý, kham thảo, ví dụ, mẫu đối chứng). Sự hình thành phức là dấu hiệu của sự có mặt PD-1, và có thể chỉ ra tính phù hợp hoặc cần thiết cho điều trị được mô tả ở đây. Phương pháp có thể bao gồm hóa mô miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch, FACS, phân tử kháng thể được tạo phức bằng hạt từ tính, thử nghiệm ELISA, kỹ thuật PCR (ví dụ, RT-PCR).

Thông thường, phân tử kháng thể được sử dụng trong phương pháp chẩn đoán *in vivo* và *in vitro* được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng chất dò để thuận tiện phát

hiện chất gắn kết giới hạn hoặc không giới hạn. Các chất dò phù hợp bao gồm các enzym, nhóm giả, nguyên liệu huỳnh quang, nguyên liệu phát quang, nguyên liệu thuận từ (ví dụ, có hoạt tính cộng hưởng từ hạt nhân), và các nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ có hoạt tính sinh học.

Các phương án bổ sung đề xuất phương pháp điều trị ung thư, bao gồm: xác định ở đối tượng hoặc mẫu (ví dụ, mẫu đối tượng chứa tế bào ung thư và tùy ý chứa tế bào miễn dịch chẳng hạn như TIL) sự có mặt của một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, hoặc IFN-γ, qua đó đưa ra giá trị cho một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, và IFN-γ. Phương pháp còn bao gồm so sánh các giá trị PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ với giá trị tham chiếu, ví dụ, giá trị đối chứng Nếu các giá trị PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ cao hơn giá trị tham chiếu, ví dụ, các giá trị đối chứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng-PD-1 (ví dụ, kháng thể kháng-PD-1 được mô tả ở đây), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, theo đó điều trị ung thư. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư được mô tả ở đây, chẳng hạn như ung thư phổi (vảy), ung thư phổi (ung thư tuyến), ung thư đầu và cổ, ung thư cổ tử cung (vảy), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, u ác tính, ung thư mũi họng, hoặc ung thư vú, ví dụ, ung thư vú TN, ví dụ, ung thư vú TM-TN. Theo một số phương án, ung thư là ung thư vú ER+ hoặc ung thư tuyến tụy.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư, bao gồm: kiểm tra đối tượng hoặc mẫu (ví dụ, mẫu đối tượng chứa tế bào ung thư) về sự có mặt của PD-L1, theo đó xác định giá trị PD-L1, so sánh giá trị PD-L1 với giá trị đối chứng, và nếu giá trị PD-L1 cao hơn giá trị đối chứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng-PD-1 (ví dụ, kháng thể kháng-PD-1 được mô tả ở đây), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, theo đó điều trị ung thư. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây, chẳng hạn như ung thư là ung thư tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) NSCLC,hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả kit chẩn đoán hoặc kit trị bệnh chứa phân tử kháng thể được mô tả ở đây và hướng dẫn sử dụng.

Tất cả công bố đơn, đơn sáng chế, patent và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ nội dung của chúng.

Các dấu hiệu, mục tiêu và ưu thế của sáng chế sẽ là hiển nhiên từ phần mô tả và hình vẽ, và từ yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả trình tự axit amin của vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của mAb kháng-PD-1 BAP049 của chuột. Trình tự trên và dưới là từ hai phân tích độc lập. Trình tự CRD chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Kabat được gạch chân. Trình tự CDR chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Chothia được thể hiện ở dạng in nghiêng đậm. Gốc Cys không bắt cặp ở vị trí 102 của trình tự chuỗi nhẹ được đóng khung. Trình tự được bộc lộ lần lượt là SEQ ID NOs: 8, 228, 16 và 229, theo thứ tự xuất hiện.

Fig. 2A mô tả trình tự axit amin của vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của mAb kháng-PD-1 BAP049 của chuột được bắt cặp với trình tự dòng mầm. Các trình tự trên và dưới lần lượt là trình tự dòng mầm (GL) và BAP049 (Mu mAb). Trình tự CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ CDR dựa trên cách đánh số Kabat được gạch chân. Trình tự CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Chothia được thể hiện ở dạng in nghiêng đậm. "-" nghĩa là gốc axit xác định. Các trình tự được bộc lộ lần lượt là SEQ ID NO: 230, 8, 231 và 16 theo thứ tự xuất hiện.

Fig. 2B mô tả trình tự gen κ J2 của chuột và đột biến tương ứng ở mAb kháng-PD-1 BAP049 của chuột. "-" nghĩa là gốc nucleotit xác định. Các trình tự được bộc lộ lần lượt là SEQ ID NO: 233, 232, 234 và 235, theo thứ tự xuất hiện.

Các Fig. 3A-3B mô tả sự cạnh tranh gắn kết giữa mAb kháng-PD-1 BAP049 của chuột (Mu mAb) được đánh dấu huỳnh quang và ba thể khảm của BAP049 (Chi mAb). Thử nghiệm được tiến hành hai lần, và các kết quả được thể hiện lần lượt trong Fig. 3A và 3B. Ba kháng thể khảm BAP049 (Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) và Chi mAb (Ser)) lần lượt có gốc Cys, Tyr và Ser ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ. Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) và Chi mAb (Ser) cũng được biết lần lượt là BAP049-chi, BAP049-chi-Y, và BAP049-chi-S.

Fig. 4 là đồ thị thanh thể hiện các kết quả của phân tích gắn kết FACS cho mười sáu dòng BAP049 được làm như của người (BAP049-hum01 đến BAP049-hum16). Nồng độ kháng thể là 200, 100, 50, 25 và 12,5 ng/ml từ thanh bên trái sang phải cho mỗi mAb được thử nghiệm.

Fig. 5 mô tả phân tích cấu trúc của các dòng BAP049 được làm như của người (a, b, c, d và e biểu hiện các dạng khác nhau của trình tự vùng khung). Các nồng độ của các mAb trong các mẫu cũng được thể hiện.

Fig. 6A-6B mô tả ái lực và tính đặc hiệu gắn kết của các mAb BAP049được làm như của người được đo bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh bằng cách sử dụng nồng độ cố định của mAb BAP049 của chuột được đánh dấu Alexa 488, dãy pha loãng của các kháng thể thử nghiệm, và các tế bào 300.19 biểu hiện PD-1. Thử nghiệm được tiến hành hai lần, và các kết quả lần lượt được thể hiện trong Fig. 6A và 6B.

Fig. 7 mô tả thứ tự của các dòng BAP049 được làm như của người dựa trên dữ liệu FACS, các thử nghiệm cấu trúc và gắn kết cạnh tranh. Các nồng độ của mAb trong mẫu cũng được thể hiện.

Fig. 8A-8B mô tả sự chặn phối tử gắn kết với PD-1 bằng các dòng BAP049 được làm như của người chọn lọc. Sự chặn gắn kết của PD-L1-Ig và PD-L2-Ig với PD-1 được thể hiện trong Fig 8A. Sự chặn gắn kết của PD-L2-Ig với PD-1 được thể hiện trong Fig 8B. BAP049-hum01, BAP049-hum05, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, và BAP049-hum11 được đánh giá. mAb BAP049 của chuột và mAb khảm có Tyr ở vị trí 102 của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ cũng được bao gồm trong các thử nghiệm này.

Fig. 9A-9B mô tả trình tự thẳng hàng của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng cho mười sáu dòng BAP049 được làm như của người và BAP049 dạng khảm (BAP049-chi). Trong Fig. 9A, tất cả các trình tự được thể hiện lần lượt là (SEQ ID NO: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 và 86, theo thứ tự xuất hiện). Trong Fig. 9B, chỉ các trình tự axit amin khác so với từ trình tự của chuột được thể hiện (SEQ ID NO: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 và 86, lần lượt theo thứ tự xuất hiện).

Fig. 10A-10B mô tả trình tự thẳng hàng của các trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ cho mười sáu dòng BAP049 được làm như của người và BAP049 dạng khảm (BAP049-chi). Trong Fig. 10A, tất cả các trình tự được thể hiện (SEQ ID NO: 24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 và 54, lần lượt theo thứ tự xuất hiện). Trong Fig. 10B, chỉ các trình tự axit amin khác so với trình tự của chuột được thể hiện (SEQ ID NO: 24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 và 54, lần lượt theo thứ tự xuất hiện).

Fig. 11 thể hiện các ung thư dưới dạng minh họa có tỷ lệ tương đối cao bệnh nhân dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 12 thể hiện ung thư vú ER+ và ung thư tuyến tụy dưới dạng minh họa có tỷ lệ tương đối thấp bệnh nhân dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 13 thể hiện tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú dưới dạng minh họa dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 14 thể hiện tỷ lệ bệnh nhân ung thư ruột kết dưới dạng minh họa dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 15 là đồ thị đếm tế bào dòng của sự biểu hiện bề mặt PD-L1 trong các tế bào EBC-1 *in vitro* có hoặc không có điều trị bằng Hợp chất A17. Các tế bào EBC-1 các tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ có sự khuếch đại cMET.

Fig. 16 là đồ thị của sự biểu hiện PD-L1 ở mức mARN trong các tế bào Hs.746.T trong mẫu dị ghép khối u có hoặc không có điều trị bằng Hợp chất A17. Các tế bào Hs.746.T là tế bào ung thư dạ dày có sự khuếch đại c-MET và đột biến c-MET.

Fig. 17 là đồ thị sự biểu hiện PD-L1 ở mức mARN trong các tế bào H3122 *in vitro* có hoặc không có Hợp chất A23. Các tế bào H3122 là tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có hoán vị ALK.

Fig. 18 là đồ thị sự biểu hiện PD-L1 ở mức mARN trong các tế bào LOXIMV1 (tế bào u ác tính đột biến BRAF) trong mẫu dị ghép khối u có hoặc không có điều trị bằng Hợp chất A29.

Fig. 19 là đồ thị sự biểu hiện PD-L1 ở mức mARN trong các tế bào HEYA8 (các tế bào ung thư buồng trứng đột biến KRAS) trong mẫu dị ghép khối u có hoặc không có điều trị bằng Hợp chất A34.

Fig. 20 là đồ thị sự biểu hiện PD-L1 ở mức mARN trong các tế bào UKE-1 (tế bào khối u tăng sinh tủy đột biến JAK2 V617F) trong mẫu dị ghép khống u có hoặc không có điều trị bằng Hợp chất A18.

Mô tả vắn tắt các bảng

Bảng 1 là bảng tóm tắt trình tự axit amin và trình tự nucleotit cho phân tử kháng thể kháng PD-1 dạng khảm và được làm giống như người của chuột. Các phân tử kháng thể bao gồm mAb BAP049 của chuột, mAbs BAP049-chi dạng khảm và BAP049-chi-

Y, và mAbs BAP049-hum01 đến BAP049-hum16 được làm giống như người và BAP049-dòng-A đến BAP049-dòng-E. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trình tự axit amin và trình tự nucleotit của vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, và trình tự axit amin và trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Bảng này.

Bảng 2 mô tả trình tự axit amin và trình tự nucleotit của vùng khung chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAb BAP049-hum01 đến BAP049-hum16 được làm như của người và BAP049-dòng-A đến BAP049-dòng-E.

Bảng 3 mô tả vùng cố định trình tự axit amin của chuỗi nặng IgG của người và chuỗi nhẹ kiểu kapa của người.

Bảng 4 thể hiện trình tự axit amin của trình tự dẫn đầu của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cho mAbs BAP049-dòng-A đến BAP049-dòng-E được làm giống như của người.

Bảng 5 là bảng tổng kết hiệu suất, chuẩn độ, hàm lượng monome và mức độ endotoxin cho BAP049 mAbs được làm như của người biểu hiện ở các tế bào CHO.

Bảng 6 thể hiện các đồng phân tích điện như được phát hiện bởi phân tích Novex IEF cho mAb BAP049 được làm như của người chọn lọc biểu hiện trong các tế bào CHO.

Bảng 7 là bảng tổng kết các chất trị bệnh chọn lọc mà có thể được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, một hoặc nhiều trong số: chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích và/hoặc chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch) được mô tả ở đây. Bảng 7 cung cấp từ trái sáng phải theo: ký hiệu hợp chất của chất trị bệnh thứ hai, cấu trúc hợp chất, và (các) công bố sáng chế bộc lộ hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Protein gây chết tế bào theo chương trình (Programmed Death) 1 (PD-1) là thành viên họ CD28/CTLA-4 được biểu hiện trên các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ được hoạt hóa, T_{regs}, và tế bào B. Nó điều hòa âm tính việc truyền tín hiệu và chức năng tế bào T hiệu ứng. PD-1 được cảm ứng trên tế bào T thâm nhiễm vào khối u, tạo ra tự mất chức năng hoặc rối loạn chức năng (Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64).

PD-1 vận chuyển tín hiệu đồng ức chế sau khi gắn kết với một trong hai phối tử của nó, phối tử gây chết được lập trình 1 (PD-L1) hoặc phối tử gây chết được lập trình 2 (PD-L2). PD-L1 được biểu hiện trên tế bào T, tế bào gây chết tự nhiên (NK), đại thực bào, tế bào tua (DC), tế bào B, tế bào biểu mô, tế bào mô mạch máu, cũng như nhiều loại u. Sự biểu hiện cao của PD-L1 trên các khối ở chuột và ở người liên quan đến tác động lâm sàng kém ở một loạt bệnh ung thư (Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64). PD-L2 được biểu hiện trên tế bào tua, đại thực bào, và một số khối u.

Sự phong tỏa con đường PD-1 đã được xác nhận lâm sàng và tiền lâm sàng là phương pháp điều trị bệnh bằng miễn dịch chữa ung thư. Cả nghiên chức lâm sàng và tiền lâm sàng đều chỉ ra rằng sự phong tỏa kháng PD-1 phục hồi hoạt tính của các tế bào T hiệu ứng và tạo ra phản ứng chống khối u mạnh mẽ. Ví dụ, chặn con đường PD-1 phục hồi chức năng tế bào T hiệu ứng đã bị vô hiệu/rối loạn chức năng (ví dụ, tăng sinh, tiết IFN-γ, hoặc chức năng tiêu tế bào) và ức chế chức năng tế bào Trég (Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64).

Theo đó, sáng chế đề xuất, ít nhất một phần, phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được làm giống như của người) gắn kết với Protein gây chết tế bào theo chương trình 1 (PD-1) có ái lực và tính đặc hiệu cao. Theo một phương án, kháng thể được làm giống như người PD-1 được mô tả, thể hiện tính miễn dịch thấp đáng ngạc nhiên. Ví dụ, kháng thể BAP049 được làm giống như người được tìm thấy có điểm rủi ro thấp hơn 650, 600, 550, hoặc thấp hơn 500, theo epitop tế bào T được mô tả ở đây. Theo phương án khác, tổ hợp các vùng khung được chọn, ví dụ, như được thể hiện trong các FIG. 5 và 7, được thể hiện có hiệu quả sản xuất và đặc tính gắn kết riêng biệt.

Các khía cạnh khác của sáng chế bao gồm phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể, vectơ biểu hiện, tế bào chủ và các phương pháp tạo phân tử kháng thể. Sáng chế cũng đề xuất Thể tiếp hợp miễn dịch, phân tử đa đặc hiệu hoặc đặc hiệu kép và dược phẩm chứa phân tử kháng thể. Phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn ung thư hoặc rối loạn ác tính (ví dụ, u mô mềm và mô cứng; u ác tính, ví dụ, u ác tính tiến triển; ung thư biểu mô tế bào gan; ung thư tuyến tụy; ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), ví dụ, RCC di căn hoặc RCC tế bào sáng; u thần kinh đệm hoặc u nguyên bào đệm; đa u tủy; ung thư đại trực tràng; và ung thư phổi, ví dụ, ung thư biểu mô không tế bào nhỏ), cũng như

các bệnh nhiễm trùng (ví dụ, các rối loạn nhiễm trùng chẳng hạn như viêm gan, ví dụ, viêm gan C (ví dụ, viêm gan siêu vi mạn tính); nhiễm trùng máu). Do đó, các phương pháp phát hiện PD-1, cũng như các phương pháp điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm ung thư csac các bệnh truyền nhiễm sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "Protein gây chết tế bào theo chương trình 1" hoặc "PD-1" bao gồm các dang tương đồng, PD-1 của động vật có vú, ví dụ, PD-1 của người, các loại tương tự PD-1 của người, và các chất tương tự chứa ít nhất là một epitop chung với PD-1. Trình tự axit amin của PD-1, ví dụ, PD-1 của người, đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, Shinohara T *et al.* (1994) *Genomics* 23(3):704-6; Finger LR, *et al. Gene* (1997) 197(1-2):177-87.

Các thuật ngữ khác được xác định ở dưới và được dùng xuyên suốt trong đơn này.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số ít dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (ví dụ, ít nhất là một).

Thuật ngữ "hoặc" được dùng ở đây có nghĩa là, và được sử dụng thay thế với, thuật ngữ "và/hoặc", nếu không nằm trong ngữ cảnh rõ ràng khác.

"Khoảng" và "xấp xỉ" thông thường có nghĩa là mức độ sai số chấp nhận được đối với số lượng được đo đem lại bản chất hoặc độ chính xác của phép đo. Sai số điển hình là trong khoảng 20 phần trăm (%), thông thường là, trong khoảng 10%, và cụ thể hơn là, trong khoảng 5% giá trị được đưa ra hoặc một loạt các giá trị.

Dược phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm các polypeptit và axit nucleic có trình tự xác định, hoặc trình tự về cơ bản là giống hoặc tương đồng, ví dụ, trình tự giống ít nhất là 85%, 90%, 95% hoặc cao hơn so với trình tự xác định. Trong ngữ cảnh về trình tự axit amin, thuật ngữ "về cơ bản là giống" được dùng ở đây dùng để chỉ axit amin thứ nhất chứa số lượng gốc axit amin đủ hoặc tối thiểu mà i) giống, hoặc ii) thay thế bảo toàn của các gốc axit amin được xắp xếp thẳng hàng trong trình tự axit amin thứ hai để trình tự axit amin thứ nhất và thứ hai có thể có miền cấu trúc chung và/hoặc hoạt tính chức năng chung. Ví dụ, trình tự axit amin mà chứa miền cấu trúc chung có độ giống nhau ít nhất là khoảng 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự tham chiếu, ví dụ, trình tự được đề xuất ở đây.

Trong phạm vi về trình tự nucleotit, thuật ngữ "về cơ bản là giống" được sử dụng ở đây dùng để chỉ trình tự axit nucleic thứ nhất mà chứa số lượng nucleotit đủ hoặc tối thiểu hoặc tối thiểu giống với nucleotit sắp xếp thẳng hàng trong trình tự axit nucleic thứ hai sao cho trình tự nucleotit thứ nhất là thứ hai mã hóa polypeptit có hoạt tính cấu trúc chung, hoặc mã hòa miền polypeptit cấu trúc chung hoặc hoạt tính polypeptit cấy trúc chung. Ví dụ, trình tự nucleotit có độ giống ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự tham chiếu, ví dụ, trình tự được đề xuất ở đây.

Thuật ngữ “biến thể chức năng” dùng để chỉ các polypeptit mà có trình tự axit amin về cơ bản là giống với trình tự có trong tự nhiên, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit về cơ bản là giống, và có khả năng có một hoặc nhiều hoạt tính của trình tự có trong tự nhiên.

Các tính toán về tính tương đồng hoặc độ giống nhau về trình tự giữa các trình tự (các thuật ngữ này được dùng thay thế ở đây) được tiến hành như sau đây.

Để xác định phần trăm giống nhau của hai trình tự axit amin, hoặc hai trình tự axit nucleic, các trình tự này được sắp xếp thẳng hàng cho mục đích so sánh tối ưu (ví dụ, các gap có thể được đưa ra ở dạng một hoặc cả hai axit amin thứ nhất và thứ hai hoặc trình tự axit nucleic cho trình tự bắt cặp tối ưu và trình tự không tương đồng có thể không liên quan đối với mục đích so sánh). Theo phương án ưu tiên, độ dài của trình tự tham chiếu được xếp hàng cho mục đích so sánh là ít nhất 30%, tốt hơn là ít nhất 40%, tốt hơn nữa là ít nhất 50%, 60%, và thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 70%, 80%, 90%, 100% độ dài của trình tự tham chiếu. Sau đó so sánh các gốc axit amin hoặc các nucleotit ở vị trí axit amin hoặc nucleotit tương ứng . Khi vị trí ở trình tự thứ nhất được chiếm giữ bởi gốc axit amin hoặc nucleotit giống như vị trí tương ứng ở trình tự thứ hai, lúc đó phân tử này giống nhau ở vị trí (như được sử dụng ở đây axit amin hoặc axit nucleic "giống" là tương đương với "tương đồng" axit amin hoặc axit nucleic).

Phần trăm giống nhau giữa hai trình tự là hàm về số vị trí giống nhau chung giữa các trình tự, tính đến số lượng gap, và độ dài mỗi gap, mà cần được đưa ra cho sự xếp thẳng hàng tối ưu của hai trình tự.

Sự so sánh trình tự và sự xác định phần trăm giống nhau giữa hai trình tự có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán toán học. Theo phương án ưu tiên, phần trăm giống nhau giữa hai trình tự axit amin được xác định bằng cách sử dụng thuật toán

Needleman và Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453), thuật toán này được kết hợp vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có sẵn ở http://www.gcg.com), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng lượng gap ở 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng lượng độ dài là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Theo phương án được ưu tiên khác, phần trăm giống nhau giữa hai trình tự nucleotit được xác định bằng cách sử dụng chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có sẵn tại http://www.gcg.com), sử dụng ma trận NWSgapADN.CMP và trọng lượng gap là 40, 50, 60, 70, hoặc 80 và trọng lượng độ dài là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6. Bộ thông số được ưu tiên cụ thể (và bộ thông này được sử dụng nếu không có trường hợp cụ thể khác) là ma trận điểm Blossum 62 có điểm phạt gap (gap penalty) là 12, điểm phạt kéo dài gap (gap extend penalty) là 4, và điểm phạt gap dịch khung (frameshift gap penalty) là 5.

Phần trăm giống nhau giữa hai axit amin hoặc trình tự nucleotit có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller ((1989) *CABIOS*, 4:11-17), thuật toán này được kết hợp vào chương trình ALIGN (bản 2.0), sử dụng bảng dư trọng lượng PAM120, điểm phạt độ dài gap (gap length penalty) là 12 và điểm phạt gap là 4.

Trình tự axit nucleic và protein được mô tả ở đây có thể được sử dụng làm "trình tự truy vấn" để tiến hành tìm kiếm dữ liệu công khai để, ví dụ, xác định thành viên họ hoặc trình tự liên quan khác. Các nghiên cứu này có có thể được tiến hàng bằng cách sử dụng chương trình NBLAST và XBLAST (bản 2.0) của Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Nghiên cứu nucleotit BLAST có thể được tiến hành bằng chương trình NBLAST, điểm = 100, chiều dài từ = 12 để thu được trình tự nucleotit tương đồng với phân tử axit nucleic (SEQ ID NO: 1) theo sáng chế. Các nghiên cứu protein BLAST có thể được tiến hành bằng chương trình XBLAST, điểm = 50, wordlength = 3 để thu được trình tự axit amin tương đồng với phân tử protein theo sáng chế. Để thu được sự sắp xếp thẳng hàng có gap cho mục đích so sánh, Gapped BLAST có thể được sử dụng như được mô tả trong Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. Khi sử dụng chương trình BLAST và Gapped BLAST, có thể sử dụng các thông số mặc định của chương trình tương ứng (ví dụ, XBLAST và NBLAST). Xem http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lai trong các điều kiện nghiêm ngặt thấp, trung bình, cao hoặc rất cao” mô tả các điều kiện để lai và rửa. Hướng dẫn thực hiện

phản ứng lai có thể tìm thấy trong *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, được kết hợp như tài liệu tham khảo. Phương pháp chứa nước và không chứa nước được mô tả trong tài liệu tham khảo đó và các tài liệu tham khảo khác có thể được sử dụng. Điều kiện lai cụ thể được đề cập đến ở đây như sau: 1) điều kiện lai nghiêm ngặt thấp ở 6X natri clorua/natri xitrat (SSC) ở khoảng 45°C, sau đó rửa hai lần trong 0,2X SSC, SDS 0,1% ít nhất là ở 50°C (nhiệt độ rửa có thể được tăng lên đến 55°C cho điều kiện nghiêm ngặt thấp); 2) điều kiện lai nghiêm ngặt trung bình ở 6X SSC ở khoảng 45°C, sau đó rửa một hoặc nhiều lần trong 0,2X SSC, SDS 0,1% ở 60°C; 3) điều kiện lai nghiêm ngặt cao ở 6X SSC ở khoảng 45°C, sau đó rửa một hoặc nhiều lần 0,2X SSC, SDS 0,1% ở 65°C; và tốt hơn là 4) điều kiện lai nghiêm ngặt rất cao là 0,5M natri phosphat, SDS 7% ở 65°C, sau đó rửa một hoặc nhiều lần ở 0,2X SSC, SDS 1% ở 65°C. Các điều kiện nghiêm ngặt rất cao (4) là điều kiện được ưu tiên và các điều kiện này nên được sử dụng nếu không có trường hợp khác.

Cần hiểu rằng các phân tử theo sáng chế có thể có sự thay thế axit amin bảo toàn hoặc không thiết yếu bổ sung, mà không có tác động đáng kể đến chức năng của chúng.

Thuật ngữ "axit amin" để chỉ toàn bộ phân tử, tự nhiên hoặc tổng hợp, các phân tử này có cả nhóm chức amin và nhóm chức axit và có thể có trong polyme của các axit amin có trong tự nhiên. Các axit amin điển hình bao gồm các axit amin có trong tự nhiên; dạng tương đồng, dẫn xuất và dạng cùng gốc của nó; các dạng tương tự axit amin có các chuỗi bên biến thể; và tất cả đồng phân lập thể của các chất bất kỳ nói trên. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "axit amin" bao gồm cả đồng phân quang học dạng D- hoặc L- và các chất giả peptit.

"Thay thế axit amin bảo toàn" là sự thay thế mà trong đó gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin có các chuỗi bên giống nhau. Các họ của gốc axit amin có các chuỗi bên giống nhau được xác định trong lĩnh vực này. Các họ này bao gồm các axit amin có các chuỗi bên bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histidin), các chuỗi bên axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), các chuỗi bên có cực không tích điện (ví dụ, glyxin, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, xystein), các chuỗi bên không cực (ví dụ, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, prolin, phenylalanin, methionin, tryptophan), chuỗi bên mạch nhánh beta (ví dụ, threonin, valin, isoleuxin) và các chuỗi bên thơm (ví dụ, tyrosin, phenylalanin, tryptophan, histidin).

Các thuật ngữ "polypeptit", "peptit" và "protein" (nếu chuỗi đơn) được sử dụng thay thế cho nhau ở đây dùng để chỉ các polyme của các axit amin ở độ dài bất kỳ. Polyme này có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh, nó có thể chứa các axit amin biến đổi, và nó có thể bị ngắt bởi các chất không phải axit amin. Các thuật ngữ này cũng bao gồm polyme axit amin mà được biến đổi; ví dụ, hình thành liên kết disulfua, glycosyl hóa, lipit hóa, axetyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc thao tác bất kỳ khác, chẳng hạn như tiếp hợp với thành phần đánh dấu. Polypeptit có thể được phân lập từ các nguồn tự nhiên, có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật tái tổ hợp từ vật chủ nhân sơ hoặc nhân thực, hoặc có thể là sản phẩm của quy trình tổng hợp.

Các thuật ngữ "axit nucleic," "trình tự axit nucleic," "trình tự nucleotit," hoặc "trình tự polynucleotit," và "polynucleotit" được sử dụng thay thế cho nhau. Chúng dùng để chỉ dạng polyme của các nucleotit có độ dài bất kỳ, deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit, hoặc dạng tương tự của nó. Polynucleotit có thể là sợi đơn hoặc sợi đôi, và nếu là sợi đơn có thể là sợi mã hóa hoặc sợi không mã hóa (đối nghĩa). Polynucleotit có thể chứa các nucleotit biến đổi, chẳng hạn như nucleotit được metyl hóa và các chất tương tự nucleotit. Trình tự của nucleotit có thể bị ngắt bởi các thành phần không phải nucleotit. Polynucleotit còn có thể được biến đổi sau khi trùng hợp, chẳng hạn như tiếp hợp với thành phần đánh dấu. Axit nucleic có thể là polynucleotit tái tổ hợp, hoặc polynucleotit của gốc gen, gốc cADN, gốc bán tổng hợp, hoặc gốc tổng hợp, mà có thể có trong tự nhiên hoặc được liên kết với polynucleotit khác trong trình tự sắp xếp không tự nhiên.

Thuật ngữ "được phân lập," như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nguyên liệu mà được tách từ môi trường ban đầu hoặc môi trường tự nhiên (ví dụ, môi trường tự nhiên nó có nguồn gốc tự nhiên). Ví dụ, polynucleotit hoặc polypeptit có trong tự nhiên có trong động vật sống không được phân lập, nhưng polynucleotit hoặc polypeptit này, được tách bằng sự can thiệp của con người từ một số hoặc tất cả các nguyên liệu đồng tồn tại trong hệ thống tự nhiên, được phân lập. Các polynucleotit này có thể là một phần của vectơ và/hoặc polynucleotit hoặc polypeptit có thể là một phần của chế phẩm, và vẫn được phân lập ở chỗ vectơ hoặc chế phẩm này không phải là một phần của môi trường mà nó được tìm thấy trong tự nhiên.

Các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả chi tiết hơn ở dưới đây. Các định nghĩa khác được chỉ ra trong suốt bản mô tả này.

Phân tử kháng thể

Theo một phương án, phân tử kháng thể gắn kết với PD-1 của động vật có vú, ví dụ, PD-1 của con người. Ví dụ, phân tử kháng thể gắn kết đặc hiệu với epitop, ví dụ, epitop cấu trúc hoặc epitop dạng thẳng, (ví dụ, epitop như được mô tả ở đây) trên PD-1.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu đơn và gắn kết epitop đơn. Ví dụ, phân tử kháng thể đặc hiệu đơn có phần lớn các trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch, mỗi trình tự kháng thể gắn kết với cùng epitop.

Theo một phương án phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đa đặc hiệu, ví dụ, phân tử kháng thể chứa phần lớn các trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch, trong đó trình tự miền biến đổi của globulin miễn dịch thứ nhất của phần lớn có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ hai của đa số có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai nằm trên cùng kháng nguyên, ví dụ, cùng protein (hoặc tiểu đơn vị của protein đa phân). Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai gối lên nhau. Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai không gối lên nhau. Theo một phương án epitop và thứ hai nằm trên các kháng nguyên kháng nhau, ví dụ, các protein khác nhau (hoặc các tiểu đơn vị khác nhau của protein đa phân). Theo một phương án phân tử kháng thể đa đặc hiệu chứa miền biến đổi globulin thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm. Theo một phương án, phân tử kháng thể đa đặc hiệu là phân tử kháng thể đặc hiệu kép, phân tử kháng thể đặc hiệu ba, hoặc phân tử kháng thể đặc hiệu bốn,

Theo một phương án phân tử kháng thể đa đặc hiệu là phân tử kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu đối với không nhiều hơn hai kháng nguyên. Phân tử kháng thể đặc hiệu kép được đặc trưng bởi trình tự miền biến đổi globulin miễn

dịch thứ nhất mà có tính đặc hiệu gắn kết với epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ hai có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất và thứ hai nằm trên cùng kháng nguyên, ví dụ, cùng protein (hoặc tiểu đơn vị của protein multime). Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai gối chồng lên nhau. Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai không gối lên nhau. Theo một phương án, epitop thứ nhất và thứ hai nằm trên các kháng nguyên khác nhau, ví dụ, protein khác nhau (hoặc các tiểu đơn vị khác nhau của protein đa phân). Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép chứa một nửa kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và epitop thứ hai. Theo một phương án phân tử kháng thể đặc hiệu kép chứa một nửa kháng thể, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và một nửa kháng thể, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép chứa scFv, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối epitop thứ nhất và scFv, hoặc mảnh của nó, có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất nằm trên PD-1 và epitop thứ hai nằm trên TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1, hoặc PD-L2.

Theo một phương án, phân tử kháng thể chứa diabody, và phân tử chuỗi đơn, cũng như mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, và Fv). Ví dụ, phân tử kháng thể có thể có trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (H) (được ký hiệu ở đâu là VH), và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (L) (được ký hiệu ở đây là VL). Theo một phương án phân tử kháng thể chứa hoặc tồn tại chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (dùng để chỉ ở đây là một nửa kháng thể). Theo ví dụ khác, phân tử kháng thể chứa hai trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (H) và hai trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (L), theo đó tạo thành hai điểm gắn kết kháng nguyên, chẳng hạn nh Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, các kháng thể chuỗi đơn (scFv ví dụ), các khác thể miền biến đổi đơn, diabody (Dab) (hóa trị kép và đặc hiệu kép), và kháng thể khảm (ví dụ, được làm giống như của người), có thể được tạo ra bằng cách biến đổi toàn bộ kháng thể hoặc phân tử kháng thể được tổng hợp mới sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp. Các mảnh kháng thể chức năng này giữ lại khả năng gắn kết chọn lọc với kháng nguyên hoặc thụ thể tương ứng của chúng. Các

kháng thể và mảnh kháng thể có thể được tạo thành từ lớp bất kỳ của kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgG, IgA, IgM, IgD, và IgE, và từ lớp phụ bất kỳ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4) của kháng thể. Việc điều chế phân tử kháng thể có thể là đơn dòng hoặc đa dòng. Phân tử kháng thể cũng có thể là kháng thể của người, kháng thể được làm như của người, kháng thể được ghép CDR, hoặc kháng thể được tạo ra *in vitro*. Kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Kháng thẻ cũng có thể có chuỗi nhẹ được chọn từ được chọn từ, ví dụ, kapa hoặc lambda. Thuật ngữ "globulin miễn dịch" (Ig) được sử dụng thay thế với thuật ngữ "kháng thể" ở đây.

Các ví dụ về mảnh gắn kết kháng nguyên của phân tử kháng thể bao gồm: (i) mảnh Fab, mảnh hóa trị đơn có trong miền VL, VH, CL và CH1; (ii) mảnh F(ab')2, mảnh hóa trị đôi chứa hai mảnh Fab được nối bằng cầu đisulfua ở vùng bản lề; (iii) mảnh Fd bao gồm miền VH và CH1; (iv) mảnh Fv bao gồm miền VL và VH của cánh đơn của kháng thể, (v) mảnh diabody (dAb), bao gồm miền VH; (vi) miền biến đổi của lạc đà hoặc được làm như của lạc đà; (vii) Fv chuỗi đơn (scFv), xem *ví dụ*, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; và Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) kháng thể miền đơn. Các mảnh kháng thể này có được bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và các mảnh này được sàng lọc để sử dụng theo cách giống nhau như các kháng thể còn nguyên vẹn.

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

Các phân tử kháng thể cũng có thể là các kháng thể miền đơn. Các kháng thể miền đơn có thể bao gồm các kháng thể mà vùng quyết định bổ sung của các kháng thể này là một phần của polypeptit miền đơn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chuỗi nặng, các kháng thể tự nhiên không có chuỗi nhẹ, các kháng thể miền đơn có nguồn gốc từ kháng thể có 4 chuỗi thông thường, các kháng thể được thiết kế và các khung miền đơn ngoại trừ các khung có nguồn gốc từ kháng thể. Các kháng thể miền đơn có thể là kháng thể bất kỳ trong lĩnh vực này, hoặc các kháng thể miền

đơn sau này bất kỳ. Các kháng thể miền đơn có thể có nguồn gốc từ loài bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở chuột, người, lạc đà, lạc đà không bướu, cá, cá mập, dê, thỏ, và bò. Theo khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể miền đơn là kháng thể miền đơn có trong tự nhiên đã biết như kháng thể chuỗi nặng không có chuỗi nhẹ. Các kháng thể miền đơn này được bộc lộ trong WO 9404678, ví dụ. Đối với các lý do rõ ràng, miền biến đổi này có nguồn gốc từ kháng thể chuỗi nặng trong tự nhiên không có chuỗi nhẹ đã biết ở đây như VHH hoặc kháng thể nanobody để phân biệt nó với VH thông thường của globulin miễn dịch bốn chuỗi. Phân tử VHH này có thể có nguồn gốc từ các kháng thể từ loài *Camelidae*, ví dụ ở lạc đà, lạc đà không bướu, lạc đà một bướu, lạc đà alpaca và lạc đà guanaco. Các loài khác ngoài *Camelidae* có thể sản xuất các kháng thể chuỗi nặng tự nhiên không có chuỗi nhẹ; các VHH này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Vùng VH và VL có thể chia thành các vùng siêu biến, thuật ngữ "vùng quyết định bổ sung" (CDR), xen kẽ với các vùng bảo toàn hơn, thuật ngữ "vùng khung" (FR hoặc FW).

Kích thước của vùng khung và các CDR được xác định chính xác bằng một số phương pháp (*xem*, Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health và Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; và định nghĩa AbM được sử dụng bằng phần mềm mô phỏng kháng thể Oxford Molecular's AbM. *Xem*, thông thường, ví dụ, *Protein Sequence và Structure Analysis of Antibody Variable Domains.* In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. và Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Thuật ngữ "vùng quyết định bổ sung," và "CDR," như được sử dụng ở đây dùng để chỉ trình tự axit amin trong các vùng biến đổi của kháng thể mà có tính gắn kết kháng nguyên và ái lực gắn kết. Thông thường, có ba CDR trong mỗi vùng biến đổi trên chuỗi nặng (HCDR1, HCDR2, HCDR3) và CDR trong mỗi vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Giới hạn trình tự axit amin chính xác CDR này có thể được xác định bằng cách sử dụng một số các sơ đồ đã biết, bao gồm các sơ đồ được mô tả bởi Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (sơ đồ đánh số "Kabat"), Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948 (sơ đồ đánh số "Chothia"). Như được sử dụng ở đây, CDR

được xác định theo sơ đồ số "Chothia" đôi khi cũng được đề cập đến như "các vòng siêu biến."

Ví dụ, theo Kabat, các gốc axit amin CDR trong miền biến đổi chuỗi nặng (VH) được đánh số 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), và 95-102 (HCDR3); và các gốc axit amin CDR trong miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) được đánh số 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), và 89-97 (LCDR3). Theo Chothia, các axit amin CDR trong VH được đánh số 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2), và 95-102 (HCDR3); và các gốc axit amin trong VL được đánh số 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2), và 91-96 (LCDR3). Bằng cách kết hợp các định nghĩa CDR của cả Kabat và Chothia, CDR bao gồm các gốc axit amin 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), và 95-102 (HCDR3) ở VH của người và các gốc axit amin 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), và 89-97 (LCDR3) ở VL của người.

Thông thường, nếu không có trường hợp cụ thể, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều CDR Kabat và/hoặc vòng siêu biến Chothia, ví dụ, được mô tả trong Bảng 1. Theo một phương án, các định nghĩa sau được sử dụng cho phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả trong Bảng 1: HCDR1 theo các định nghĩa CDR kết hợp của cả Kabat và Chothia, và HCCDR 2-3 và LCCDR 1-3 theo định nghĩa CDR của Kabat. Theo tất cả các định nghĩa, mỗi VH và VL thông thường kaf bao gồm ba CDR và bốn FR, được xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Như được sử dụng ở đây, "trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch" dùng để chỉ trình tự axit amin mà có thể tạo thành cấu trúc của miền biến đổi globulin miễn dịch. Ví dụ, trình tự có thể bao gồm tất cả hoặc một phần trình tự axit amin của miền biến đổi có trong tự nhiên. Ví dụ, trình tự có thể hoặc không chứa một, hai, hoặc nhiều axit amin đầu N- hoặc C-, hoặc có thể chứa các thay đổi khác mà tương thích tạo thành cấu trúc.

Thuật ngữ "điểm gắn kết kháng nguyên" dùng để chỉ phần phân tử kháng thể mà chứa các thành phần quyết định tạo thành bề mặt ngăn cách gắn kết với polypeptit PD-1, hoặc epitop của nó. Đối với protein (hoặc giả protein), thông thường, điểm gắn kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều vòng (ít nhất là bốn axit amin hoặc giả axit amin) mà tạo thành bề mặt ngăn cách gắn kết với polypeptit PD-1. Thông thường, điểm gắn kết kháng nguyên của phân tử kháng thể chứa ít nhất là một hoặc hai CDR và/hoặc vòng siêu biến, hoặc cụ thể hơn là ít nhất ba, bốn, năm hoặc sáu CDR và/hoặc vòng siêu biến.

Thuật ngữ "cạnh tranh" hoặc "cạnh tranh chéo" được sử dụng thay thế cho nhau ở ở đây dùng để chỉ khả năng phân tử kháng thể cản trở gắn kết của phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được đề xuất ở đây, với đích, ví dụ, PD-1 của người. Cản trở gắn kết có thể trực tiếp hoặc gián tiếp (ví dụ, thông qua việc điều biến allosteric của phân tử kháng thể hoặc đích). Mức độ mà phân tử kháng thể có thể cản trở gắn kết phân tử kháng thể khác với đích, và do đó nếu có thể cho rằng cạnh tranh, có thể được xác định bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, ví dụ, thử nghiệm FACS, thử nghiệm ELISA hoặc BIACORE. Theo một số phương án, thử nghiệm gắn kết cạnh tranh là thử nghiệm độ cạnh tranh định lượng. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-PD-1 thứ nhất được cho là cạnh tranh gắn kết với đích so với phân tử kháng thể kháng PD-1 thứ hai khi gắn kết của phân tử kháng thể thứ nhất với đích giảm 10% hoặc nhiều hơn, ví dụ, 20% hoặc nhiều hơn, 30% hoặc nhiều hơn, 40% hoặc nhiều hơn, 50% hoặc nhiều hơn, 55% hoặc nhiều hơn, 60% hoặc nhiều hơn, 65% hoặc nhiều hơn, 70% hoặc nhiều hơn, 75% hoặc nhiều hơn, 80% hoặc nhiều hơn, 85% hoặc nhiều hơn, 90% hoặc nhiều hơn, 95% hoặc nhiều hơn, 98% hoặc nhiều hơn, 99% hoặc nhiều hơn trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh (ví dụ, thử nghiệm cạnh tranh được mô tả ở đây).

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" hoặc "chế phẩm kháng thể đơn dòng" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ sự điều chế các phân tử kháng thể của chế phẩm phân tử đơn. Chế phẩm kháng thể đơn dòng biểu hiện tính đặc hiệu gắn kết đơn và ái lực đối với epitop cụ thể. Kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật lai hoặc bằng các phương pháp không sử dụng kỹ thuật lai (ví dụ, phương pháp tái tổ hợp).

Protein "của người có hiệu quả" là protein mà không gợi lên phản ứng trung hòa kháng thể trung hòa, ví dụ, phản ứng kháng thể kháng chuột của người (human anti-murine antibody HAMA). HAMA có thể có vấn đề trong một số trường hợp, ví dụ, nếu phân tử kháng thể được dùng lặp lại, ví dụ, trong điều trị tình trạng bệnh định kỳ hoặc mạn tính. Phản ứng HAMA có thể tạo ra việc dùng kháng thể lặp lại có khả năng là không hiệu quả bởi vì độ thanh thải kháng thể tăng từ huyết thanh (xem, *ví dụ,* Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)) và cũng do các phản ứng dị ứng tiềm năng (xem, *ví dụ,* LoBuglio *et al., Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)).

Phân tử kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa. Theo phương án khác, kháng thể có thể được tạo ra bằng cách tổ hợp, ví dụ, được tạo ra bằng cách biểu hiện trên thực khuẩn thể hoặc bằng các phương pháp kết hợp.

Biểu hiện trên thực khuẩn thể và các phương pháp kết hợp để tạo ra kháng thể là đã biết trong lĩnh vực này (như được mô tả trong, ví dụ, Ladner *et al.* Bằng sáng chế Mỹ số 5,223,409; Kang *et al.* Công bố đơn quốc tế No. WO 92/18619; Dower *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 91/17271; Winter *et al.* Công bố đơn quốc tế WO 92/20791; Markland *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/15679; Breitling *et al.* Công bố đơn quốc tế WO 93/01288; McCafferty *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/01047; Garrard *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/09690; Ladner *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; và Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982,.

Theo một phương án, kháng thể là kháng thể của người đầy đủ (ví dụ, kháng thể được tạo ra ở chuột mà đã được biến đổi gen để sản xuất kháng thể từ trình tự globulin miễn dịch của người), hoặc kháng thể không phải của người, ví dụ, kháng thể của loài gặm nhấm (chuột hoặc chuột nhắt), dê, linh trưởng (ví dụ, khỉ), lạc đà. Tốt hơn là, kháng thể không phải của người là động vật gặm nhấm (kháng thể của chuột hoặc chuột nhắt). Phương pháp tạo kháng thể loài gặm nhấm đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng thể đơn dòng của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chuột chuyển gen mang gen globulin miễn dịch của người chứ không phải là hệ của chuột. Sử dụng các tế bào lá lách từ chuột chuyển gen này được gây miễn dịch với kháng nguyên mong muốn để sản xuất hybridoma mà tiết mAb của người với ái lực đặc hiệu đối với epitop từ protein của người (xem, ví dụ, Wood *et al.* Đơn sáng chế quốc tế WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* Công bố đơn PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.* Đơn sáng chế quốc tế WO 92/03918; Kay *et al.* Đơn sáng chế quốc tế 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year*

Immunol 7:33-40; Tuaillon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

Kháng thể có thể là kháng thể mà trong đó vùng biến đổi, hoặc phần của nó, ví dụ, CDR, được tạo ra ở sinh vật không phải người, ví dụ, chuột hoặc chuột nhắt. Kháng thể khảm, kháng thể được ghép CDR, và kháng thể được làm giống như của người được bao gồm trong sáng chế này. Các kháng thể được mà được tạo ra ở sinh vật không phải người, ví dụ, chuột hoặc chuột nhắt, và sau đó được biến đổi, ví dụ, ở vùng khung biến đổi hoặc vùng cố định, để giảm tính kháng nguyên ở người, được bao gồm trong sáng chế này.

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

Kháng thể được ghép CDR hoặc kháng thể được làm giống như của người sẽ có ít nhất là một hoặc hai nhưng thông thường là cả ba CDR nhận (của chuỗi globulin miễn dịch nặng hoặc nhẹ) được thay thế bằng CDR cho. Kháng thể có thể được thay thế bằng ít nhất là một phần của CDR không phải của người hoặc chỉ một vài CDR có thể được thay thế bằng CDR không phải của người. Chỉ cần thiết thay thế một số CDR cần thiết để gắn kết kháng thể được làm giống như người với PD-1. Tốt hơn, vật cho sẽ là kháng thể của loài gặm nhấm, ví dụ, kháng thể của chuột hoặc chuột nhắt, và vật nhận sẽ là vùng khung của người hoặc vùng khung và liên ứng của người. Thông thường là, globulin miễn dịch cung cấp CDR được gọi là "vật cho" và globulin miễn dịch cung cấp vùng khung được gọi là "vật nhận." Theo một phương án, globulin miễn dịch vật nhận không phải là của người (ví dụ, động vật gặm nhấm). Vùng khung vật nhận là khung có trong tự nhiên (ví dụ, của người) hoặc khung liên ứng, hoặc trình tự giống khoảng 85% hoặc cao hơn, tốt hơn là 90%, 95%, 99% hoặc cao hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "trình tự liên ứng" dùng để chỉ trình tự được tạo thành từ các axit amin (hoặc nucleotit) xuất hiện thường xuyên nhất ở họ trình tự liên quan (Xem ví dụ, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). Ở họ protein, mỗi vị trí ở trình tự liên ứng được chiếm chỗ bằng axit amin hay xuất hiện nhất ở vị trí đó trong họ này. Nếu hai axit amin xuất hiện thường xuyên như nhau, một trong hai axit amin này có thể có trình tự liên ứng. "Khung liên ứng" dùng để chỉ vùng khung ở trình tự globulin miễn dịch liên ứng.

Kháng thể có thể được làm giống như người bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (*xem ví dụ,* Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, by Oi *et al.,* 1986, *BioTechniques* 4:214, and Queen *et al.* US 5,585,089, US 5,693,761 và US 5,693,762,).

Kháng thể được ghép CDR hoặc kháng thể được làm giống như của người có thể được tạo ra bằng cách thay thế CDR hoặc ghép CDR, trong đó một, hai, hoặc tất cả CDR của chuỗi globulin miễn dịch có thể được thay thế. *Xem, ví dụ,* Bằng U.S. 5,225,539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter US 5,225,539,. Winter mô tả phương pháp ghép CDR mà có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể được làm giống như của người theo sáng chế (Đơn sáng chế Anh GB 2188638A, nộp ngày 26/03/1987; Winter US 5,225,539).

Cũng thuộc lĩnh vực của sáng chế là các kháng thể được làm giống như của người mà trong đó các axit amin cụ thể được thay thế, loại bỏ hoặc thêm vào. Tiêu chí chọn lọc các axit amin từ vật cho được mô tả trong US 5,585,089, ví dụ, cột 12-16 của US 5,585,089, ví dụ, cột 12-16 của US 5,585,089. Các kỹ thuật khác để tạo kháng thể giống như của người được mô tả trong Padlan *et al.* EP 519596 A1, công bố ngày 23/12/1992.

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

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; cụ thể là, được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng

(ví dụ, của người) của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4. Theo phương án khác, phân tử kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ, *ví dụ*, vùng cố định trên chuỗi nhẹ (ví dụ, của người) của kapa hoặc lamda. Vùng cố định có thể được biến đổi, ví dụ, đột biến, để thay đổi đặc tính của kháng thể (ví dụ, để tăng hoặc giảm một hoặc nhiều trong số: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số gốc xystein, chức năng của tế bào hiệu ứng, và/hoặc chức năng bổ thể). Theo một phương án, kháng thể có: chức năng hiệu ứng; và có thể gắn bổ thể. Theo phương án khác, kháng thể không; tuyển chọn tế bào hiệu ứng; hoặc gắn bổ thể. Theo phương án khác, kháng thể có ái lực giảm hoặc không có ái lực để gắn kết thụ thể Fc. Ví dụ, nó là lớp kháng thể hoặc kiểu phụ, mảnh hoặc đột biến khác, nó không hỗ trợ gắn kết với thụ thể Fc, ví dụ, nó có vùng gắn kết thụ thể Fc bị đột biến hoặc loại bỏ.

Các phương pháp để biến đổi vùng cố định kháng thể đã biết trong lĩnh vực này. Các kháng thể có chức năng bị biến đổi, ví dụ ái lực biến đổi đối với phối tử tế bào hiệu ứng, chẳng hạn như FcR trên tế bào, hoặc thành phần C1 của bổ thể có thể được sản xuất bằng cách thay thế ít nhất là một gốc axit amin trong phần cố định của kháng thể với gốc khác (*xem ví dụ,* EP 388,151 A1, Bằng sáng chế Mỹ số 5,624,821 và Bằng Mỹ số U.S. 5,648,260). Các loại biến đổi tương tự có thể được mô tả nếu được áp dụng cho globulin miễn dịch của chuột hoặc các loài khác sẽ làm giảm hoặc loại bỏ các chức năng này.

Phân tử kháng thể có thể được dẫn xuất hóa hoặc liên kết với phân tử chức năng khác (ví dụ, peptit hoặc protein khác). Như được sử dụng ở đây, phân tử kháng thể "được dẫn xuất hóa" là phân tử kháng thể mà đã được biến đổi. Các phương pháp dẫn xuất hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bổ sung gốc huỳnh quang, nucleotit phóng xạ, độc tố, enzym hoặc phối tử ái lực chẳng hạn như biotin. Theo đó, phân tử kháng thể theo sáng chế bao gồm cả các dạng dẫn xuất hóa và các dạng được biến đổi khác của kháng thể được mô tả ở đây, bao gồm phân tử miễn dịch bám dính. Ví dụ, phân tử kháng thể có thể được liên kết về mặt chức năng (bằng gắn kết hóa học, dung hợp gen, liên kết không cộng hóa trị hoặc liên kết khác) với một hoặc nhiều đơn vị phân tử khác, chẳng hạn như kháng thể khác (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép hoặc diabody), chất dò, chất gây độc tế bào, dược chất, và/hoặc protein hoặc peptit mà có thể làm trung gian liên kết của kháng thể hoặc phần kháng thể với phân tử khác (chẳng hạn như vùng nhân streptavidin hoặc thể polyhistidin).

Một loại phân tử kháng thể được dẫn xuất hóa được tạo ra bằng liên kết chéo hai hoặc nhiều kháng thể (cùng loại hoặc khác loại, ví dụ, để tạo kháng thể đặc hiệu kép). Liên kết chéo phù hợp bao gồm những liên kết dị hai chức năng, có hai nhóm phản ứng riêng biệt được tách biệt bởi đệm thích hợp (ví dụ, este của m-maleimidobenzoyl-N-hydroxysucxinimit) hoặc đồng hai chức năng (ví dụ, disucxinimidyl suberat). Các liên kết này có sẵn từ Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Chất dò hữu dụng mà phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được dẫn xuất hóa (hoặc được đánh dấu) để bao gồm các hợp chất huỳnh quang, các enzym khác nhau, nhóm giả, vật liệu phát quang, vật liệu phát quang sinh học, nguyên tử kim loại phát huỳnh quang, ví dụ, europi (Eu), và các anthanit khác, và vật liệu có hoạt tính phóng xạ (được mô tả dưới đây). Các chất dò huỳnh quang điển hình bao gồm floresxein, floresxein isothioxyanat, rođamin, 5dimetylamin-1-napthalenesulfonyl clorua, phycoerythrin và tương tự. Kháng thể cũng có thể được dẫn xuất hóa với enzym phát hiện, chẳng hạn như alkalin phosphat, peroxidaza của cải ngựa, β-galactosidaza, axetylcolinesteraza, glucoza oxidaza và tương tự. Khi kháng thể được dẫn xuất hóa với enzym phát hiện, phát hiện rằng bằng cách thêm các chất bổ sung enzym sử dụng để sản xuất sản phẩm phản ứng có khả năng phát hiện. Ví dụ, khi chất phát hiện peroxidaza của cải người có mặt, việc thêm hydro peroxit và diaminobenzidin dẫn đến sản phẩm phản ứng được tạo màu, mà có thể phát hiện. Phân tử kháng thể cũng có thể được dẫn xuất hóa với nhóm giả (ví dụ, streptavidin/biotin và avidin/biotin). Ví dụ, kháng thể có thể được dẫn xuất hóa với biotin, và được phát hiện qua phép đo gián tiếp gắn kết avidin hoặc streptavidin. Ví dụ về các vật liệu phát huỳnh quang hợp bao gồm umbeliferon, floresxein, floresxein isothioxyanat, rođamin, diclotriazinylamin floresxein, dansyl clorua hoặc phycoerythrin; ví dụ về vật liệu phát quang bao gồm luminol; và ví dụ về nguyên liệu phát quang sinh học bao gồm luxiferaza, luxiferin, và aequorin.

Phân tử kháng thể đánh dấu có thể được sử dụng, ví dụ, về mặt chẩn đoán và/hoặc thí nghiệm ở một số ngữ cảnh, bao gồm (i) để phân lập kháng nguyên được xác định trước bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, chẳng hạn như sắc ký ái lực hoặc kết tủa miễn dịch; (ii) để phát hiện kháng nguyên được xác định trước (ví dụ, ở lysat tế bào hoặc dịch nổi tế bào) để đánh giá độ giàu và mẫu biểu hiện của protein; (iii) kiểm soát mức độ protein ở mô như một phần của quy trình thử nghiệm lâm sàng, ví dụ, để xác định mức độ hiệu quả của phác đồ điều trị đã dùng.

Phân tử kháng thể có thể được tiếp hợp với đơn vị phân tử khác, thông thường là chất hoặc gốc có tác dụng trị bệnh hoặc đánh dấu (ví dụ, gây độc tế bào hoặc kìm hãm tế bào). Đồng vị có hoạt tính phóng xạ có thể được sử dụng trong tác dụng chẩn đoán hoặc điều trị bệnh. Đồng vị có hoạt tính phóng xạ có thể được gắn với kháng thể kháng-PD-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở bức xạ α-, β-, hoặc γ, hoặc bức xạ β-and γ-. Các đồng vị có hoạt tính phóng xạ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở iot (^{131}I hoặc ^{125}I), ytri (^{90}Y), luteti (^{177}Lu), actini (^{225}Ac), prazeodim, astatin (^{211}At), reni (^{186}Re), bitmut (^{212}Bi hoặc ^{213}Bi), indi (^{111}In), tecneti (^{99}mTc), photpho (^{32}P), rodi (^{188}Rh), sulfur (^{35}S), cacbon (^{14}C), triti (^{3}H), crom (^{51}Cr), clo (^{36}Cl), cobat (^{57}Co hoặc ^{58}Co), sắt (^{59}Fe), seleni (^{75}Se), hoặc gali (^{67}Ga). Đồng vị phóng xạ được sử dụng làm chất trị bệnh bao gồm ytri (^{90}Y), luteti (^{177}Lu), actini (^{225}Ac), prazeodim, astatin (^{211}At), reni (^{186}Re), bitmut (^{212} Bi hoặc ^{213}Bi), và rodi (^{188}Rh). Đồng vị phóng xạ hữu dụng làm chất đánh dấu, ví dụ, để sử dụng trong chẩn doán, bao gồm iot (^{131}I hoặc ^{125}I), indi (^{111}In), tecneti (^{99}mTc), photpho (^{32}P), cacbon (^{14}C), và triti (^{3} H), hoặc một hoặc nhiều trong số các đồng vị trị bệnh được liệt kê ở trên.

Sáng chế đề xuất phân tử kháng thể đánh dấu phóng xạ và phương pháp đánh dấu các phân tử kháng thể này. Theo một phương án, sáng chế bộc lộ phương pháp đánh dấu phân tử kháng thể. Phương pháp này bao gồm liên kết phân tử kháng thể, với chất tạo chelat, theo đó tạo thành kháng thể tiếp hợp. Kháng thể tiếp hợp được đánh dấu phóng xạ bằng đồng vị phóng xạ, ví dụ, ^{111}Indium, ^{90}Yttrium và ^{177}Lutetium, theo đó tạo thành phân tử kháng thể được đánh dấu.

Được bàn luận dưới đây là, phân tử kháng thể có thể tiếp hợp với chất có tác dụng điều trị bệnh. Các đồng vị phóng xạ có hoạt tính điều trị bệnh đã được đề cập. Các ví dụ về chất trị bệnh bao gồm taxol, xytochalasin B, gramixidin D, ethidium bromua, emetin, mitomyxin, etoposit, tenoposit, vincristin, vinblastin, colchixin, doxorubixin, daunorubixin, dihydroxy antraxin dion, mitoxantron, mithramyxin, actinomyxin D, 1-dehydrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, lidocain, propranolol, puromyxin, maytansinoit, ví dụ, maytansinol (xem *ee* Bằng sáng chế Mỹ số5,208,020), CC-1065 (xem Bằng sáng chế Mỹ số. 5,475,092, 5,585,499, 5,846, 545) và các chất tương tự hoặc đồng đẳng của nó. Các chất trị bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất chống chuyển hóa (ví dụ, metotrexat, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, xytarabin, 5-floraxin decarbazin), chất tạo alkyl (ví dụ, mecloretamin, thioepa clorambuxin, CC-1065,

melphalan, carmustin (BSNU) và lomustin (CCNU), xyclothosphamit, busulfan, dibromomannitol, streptozotoxin, mitomyxin C, và cis-diclodiamin platinum (II) (DDP) cisplatin), anthraxyclini (ví dụ, daunorubixin (trước là daunomyxin) và doxorubixin), kháng sinh (ví dụ, dactinomyxin (trước là actinomyxin), bleomyxin, mithramyxin, và anthramyxin (AMC)), và chất chống phân bào (ví dụ, vincristin, vinblastin, taxol và maytansinoit).

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp tạo ra phân tử gắn đích mà gắn kết đặc hiệu với thụ thể PD-1. Ví dụ, phân tử gắn đích là phân tử kháng thể. Phương pháp này bao gồm: tạo protein đích chứa ít nhất một phần của protein không phải người, một phần tương tự với (giống nhau ít nhất là 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98%) phần tương ứng của protein đích của người, nhưng khác nhau ở ít nhất là một axit amin (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, hoặc chín axit amin); thu được phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên; và đánh giá độ hiệu quả của chất gắn kết trong hoạt tính điều biến của protein đích. Phương pháp còn bao gồm việc dung chất gắn kết (ví dụ, phân tử kháng thể) hoặc chất dẫn xuất (ví dụ, phân tử kháng thể được làm giống như của người) cho đối tượng con người.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu đa-kép (ví dụ, đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba). Phương thức để tạo ra các phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc dị dime đã biết trong lĩnh vực này; bao gồm nhưng không giới hạn ở, ví dụ, phương pháp tiếp cận "knob in a hole" được mô tả trong, ví dụ, US 5731168; kỹ thuật tạo cặp Fc hướng tĩnh điện như được mô tả trong, ví dụ, WO 09/089004, WO 06/106905 và WO 2010/129304; sự tạo thành heterodime miền bố trí trao đổi sợi (SEED) như được mô tả trong, ví dụ, WO 07/110205; trao đổi nhánh Fab như được mô tả trong, ví dụ, WO 08/119353, WO 2011/131746, và WO 2013/060867; tiếp hợp kháng thể kép, ví dụ, bằng liên kết chéo kháng thể để tạo thành cấu trúc đặc hiệu kép sử dụng chất thử dị hai chức năng có nhóm phản ứng amin và nhóm phản ứng sulfhydryl như được mô tả trong, ví dụ, US 4433059; yếu tố quyết định kháng thể đặc hiệu kép được tạo ra bằng cách tái tổ hợp các kháng thể nửa (các cặp chuỗi nặng-nhẹ hoặc Fab) từ các kháng thể khác nhau qua chu kỳ khử và oxi hóa liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng, như được mô tả trong, ví dụ, US 4444878; kháng thể ba chức năng, ví dụ, ba mảnh Fab' được liên kết chéo qua các nhóm phản ứng sulfhydryl, như được mô tả trong, ví dụ, US5273743; các protein liên kết tổng hợp sinh học, ví dụ, cặp scFvs liên kết chéo qua

đuôi đầu C tốt hơn là qua liên kết chéo hóa học disulfua hoặc amin phản ứng, như được mô tả trong, ví dụ, US5534254; kháng thể chức năng kép, ví dụ, mảnh Fab có tính đặc hiệu gắn kết khác nhau được đime hóa qua khóa kéo leuxin (ví dụ, c-fos và c-jun) thay thế miền cố định, như được mô tả trong, ví dụ, US5582996; các thụ thể hóa trị đơn hoặc hóa trị thấp đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu thấp, ví dụ, vùng VH-CH1 của hai kháng thể (hai mảnh Fab) được liên kết qua bề mặt polypeptit giữa vùng CH1 của một kháng thể và vùng VH của kháng thể còn lại thông thường là có các chuỗi nhẹ được gắn vào, như được mô tả trong, ví dụ, US5591828; tiếp hợp ADN-kháng thể đặc hiệu kép, ví dụ, liên kết chéo các kháng thể hoặc mảnh Fab qua mảnh ADN được tạo sợi đôi, như được mô tả trong, ví dụ, US5635602; protein dung hợp đặc hiệu kép, ví dụ, cấu trúc biểu hiện chứa hai scFv có cầu liên kết peptit xoắn ưa nước giữa chúng và toàn bộ vùng cố định, như được mô tả trong, ví dụ, US5637481; protein gắn kết đa hóa trị hoặc đa đặc hiệu, ví dụ, đime của các polypeptit có miền thứ nhất có vùng gắn kết vùng biến đổi trên chuỗi nặng Ig, và miền thứ hai có vùng gắn kết của vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ Ig, thông thường gọi là diabody (các cấu trúc bậc cao hơn cũng được bộc lộ là tạo các phân tử đặc hiệu kéo, đặc hiệu ba, hoặc đặc hiệu bốn, như được mô tả trong, ví dụ, US5837242; minibody cấu tạo với các chuỗi VL và VH được liên kết, còn liên kết với các đoạn đệm peptit với vùng bản lề của kháng thể và vùng CH3, có thể được đime hóa để tạo thành phân tử đặc hiệu kéo/đa hóa trị, như được mô tả trong, ví dụ, US5837821; miền VH và VL liên kết với cầu liên kết peptit ngắn (ví dụ, 5 hoặc 10 axit amin) hoặc không có cầu liên kết nào ở cả hai hướng, mà có thể tạo thành các đime để tạo thành các diabody đặc hiệu kép; trime và tetrame, như được mô tả trong, ví dụ, US5844094; sợi của miền VH (miền VL trong các thành viên của họ) được kết nối bằng liên kết peptit với các nhóm có thể liên kết chéo ở đầu C còn được gắn với miền VL để tạo thành chuỗi FV (hoặc scFv), như được mô tả trong, ví dụ, US5864019; và các polypeptit gắn kết chuỗi đơn với cả miền VH và VL được liên kết qua cầu nối peptit được kết hợp vào các cấu trúc đa hóa trị qua liên kết chéo không cộng hóa trị hoặc liên kết chéo hóa học để tạo thành, ví dụ, các cấu trúc đồng hóa trị hai, dị hóa trị hai, ba hóa trị, và bốn hóa trị sử dụng cả dạng kiểu scFV hoặc diabody, như được mô tả trong, ví dụ, US5869620. Các phân tử và phương pháp đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu điển hình bổ sung tạo các polypeptit này được tìm thấy, ví dụ, trong US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663,

US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1..

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể đặc hiệu đơn, đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu) được liên kết cộng hóa trị, ví dụ, dung hợp, với thành phần khác ví dụ, protein ví dụ, một, hai hoặc nhiều xytokin, ví dụ, như phân tử dung hợp ví dụ protein dung hợp. Theo phương án khác, phân tử dung hợp chứa một hoặc nhiều protein, ví dụ, một, hai hoặc nhiều xytokin. Theo một phương án, xytokin là intơlokin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều hơn trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với PD-1), tính đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, LAG-3 hoặc TIM-3), và tùy chọn liên kết với miền intơlokin (ví dụ, IL-12) ví dụ, IL-12 dài đầy đủ hoặc phần của nó.

"Protein dung hợp" và "polypeptit dung hợp" dùng để chỉ polypeptit có ít nhất là hai phần được liên kết cộng hóa trị với nhau, trong đó mỗi phần là polypeptit có đặc tính khác nhau. Đặc tính có thể là đặc tính sinh học, chẳng hạn như đặc tính *in vitro* hoặc *in vivo*. Đặc tính cũng có thể là đặc tính hóa học hoặc vật lý đơn giản, chẳng hạn như

gắn kết với phân tử đích, xúc tác phản ứng, v.v.. Hai phần có thể được liên kết trực tiếp bằng liên kết peptit đơn hoặc qua cầu nối peptit, nhưng ở trong khung đọc với nhau.

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

Phân tử kháng thể kháng PD-1 điển hình

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa:

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33.

Theo các phương án của phân tử kháng thể nói trên, VHCDR1 có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1. Theo phương án khác, VHCDR1 có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4. Theo các phương án khác, trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224.

Theo các phương án, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nặng chứa ít nhất là một vùng khung (FW) có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169, hoặc trình tự axit amin ít nhất là giống 90%, hoặc có không nhiều hơn hai sự thay thế, chèn, hoặc loại bỏ axit amin so với trình tự axit amin của trình tự bất kì trong số SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nặng chứa ít nhất là một vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nặng chứa ít nhất là hai, ba, hoặc bốn vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có trình tự axit amin VHFW1 của SEQ ID NO: 147 hoặc 151, trình tự axit amin VHFW2 của SEQ ID NO: 153, 157, hoặc 160, và trình tự axit amin VHFW3 của SEQ ID NO: 162 hoặc 166, và, tùy chọn, còn có trình tự axit amin VHFW4 của SEQ ID NO: 169.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ chứa ít nhất là một vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, hoặc 208, hoặc trình tự axit amin giống ít nhất là 90%, hoặc có không nhiều hơn hai sự thay thế, chèn

hoặc xóa axit amin so với trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, hoặc 208.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ chứa ít nhất là một vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, hoặc 208.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ chứa ít nhất là hai, ba, hoặc bốn vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, hoặc 208.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có trình tự axit amin VLFW1 của SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, hoặc 185, trình tự axit amin VLFW2 của SEQ ID NO: 187, 191, hoặc 194, và trình tự axit amin VLFW3 của SEQ ID NO: 196, 200, 202, hoặc 205, và, tùy chọn, còn có trình tự axit amin VLFW4 của SEQ ID NO: 208.

Theo phương án khác, các kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin ít nhất là giống 85% với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 38, 50, 82, hoặc 86.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38, 50, 82, hoặc 86.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin ít nhất là giống 85% với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 102.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62.

Theo phương án khác, các kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

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

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

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48.

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

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56.

Theo phương án khác, các kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác, các kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

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

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

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

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 212 hoặc 214 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến Serin thành Prolin ở vị trí 228 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 212 hoặc 214 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Asparagin thành Alanin ở vị trí 297 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 180 của SEQ ID NO: 216 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Aspartat thành Alanin ở vị trí 265 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 148 của SEQ ID NO: 217, và Đột biến Prolin thành Alanin ở vị trí 329 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 212 của SEQ ID NO: 217 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 234 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 117 của SEQ ID NO: 218, và Đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 235 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 118 của SEQ ID NO: 218 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kapa.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có khả năng gắn hết với PD-1 của người có hằng số phân ly (K_D) thấp hơn khoảng 0,2nM.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với PD-1 của người có K_D thấp hơn khoảng 0,2nM, 0,15nM, 0,1nM, 0,05nM, hoặc 0,02nM, ví dụ, khoảng 0,13nM đến 0,03nM, ví dụ, khoảng 0,077nM đến 0,088nM, ví dụ, khoảng 0,083nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên gắn với PD-1 của khỉ đuôi dài có K_D thấp hơn khoảng 0,2nM, 0,15nM, 0,1nM, 0,05nM, hoặc 0,02nM, ví dụ, khoảng 0,11nM đến 0,08nM, ví dụ, khoảng 0,093nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo phương án nhất định, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với cả PD-1 của người và PD-1 của khỉ đuôi dài có K_D tương tự nhau, ví dụ, ở khoảng nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với protein dung hợp PD-1-Ig của người có K_D thấp hơn khoảng 0,1nM, 0,075nM, 0,05nM, 0,025nM, hoặc 0,01nM, ví dụ, khoảng 0,04nM, ví dụ, như được đo bằng ELISA.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với tế bào Jurkat biểu hiện PD-1 của người (ví dụ, tế bào Jurkat được chuyển nạp PD-1 của người) có K_D thấp hơn khoảng 0,1nM, 0,075nM, 0,05nM, 0,025nM, hoặc 0,01nM, ví dụ, khoảng 0,06nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với tế bào T của khỉ đuôi dài có K_D thấp hơn khoảng 1nM, 0,75nM, 0,5nM, 0,25nM, hoặc 0,1nM, ví dụ, khoảng 0,4nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với tế bào biểu hiện PD-1 của khỉ đuôi dài (ví dụ, các tế nào được chuyển nạp bằng PD-1 của khỉ đuôi dài) có K_D thấp hơn khoảng 1nM, 0,75nM, 0,5nM, 0,25nM, hoặc 0,01nM, ví dụ, khoảng 0,6nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo phương án nhất định, các phân tử kháng thể nói trên không phản ứng chéo với PD-1 của chuột hoặc chuột nhắt. Theo phương án khác, các kháng thể nói trên phản ứng chéo với PD-1 khỉ rhesus. Ví dụ, khả năng phản ứng chéo có thể được đo bằng phương pháp Biacore hoặc thử nghiệm gắn kết sử dụng các tế bào biểu hiện PD-1 (ví dụ, tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người). Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết miền giống với Ig ngoại bào của PD-1.

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể nói trên có khả năng giảm gắn kết của PD-1 với PD-L1, PD-L2, hoặc cả hai, hoặc tế bào biểu hiện PD-L1, PD-L2, hoặc cả hai. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên giảm (ví dụ, chặn) PD-L1 gắn kết với tế bào biệu hiện PD-1 (ví dụ, tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người) có IC50 thấp hơn khoảng 1,5nM, 1nM, 0,8nM, 0,6nM, 0,4nM, 0,2nM, hoặc 0,1nM, ví dụ,từ

khoảng 0,79nM đến khoảng 1,09nM, ví dụ, khoảng 0,94nM, hoặc khoảng 0,78nM hoặc thấp hơn, ví dụ, khoảng 0,3nM. Theo một số phương án, các kháng thể nói trên giảm (ví dụ, chặn) PD-L2 gắn kết với tế bào biểu hiện PD-1 (ví dụ, tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người) có IC50 thấp hơn khoảng 2nM, 1,5 nM, 1nM, 0,5nM, hoặc 0,2nM, ví dụ, từ khoảng 1,05nM và khoảng 1,55nM, hoặc khoảng 1,3nM hoặc thấp hơn, ví dụ, khoảng 0,9nM.

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

Theo các phương án, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đặc hiệu đơn hoặc phân tử kháng thể đặc hiệu kép. Theo các phương án, phân tử kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với PD-1 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai đối với TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo các phương án, phân tử kháng thể chứa mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, ví dụ, nửa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nửa kháng thể.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên tăng sự biểu hiện của IL-2 từ các tế bào được hoạt hóa bằng Staphylococcal enterotoxin B (SEB) (ví dụ, ở 25µg/mL) bằng ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 2 đến 3-lần, ví dụ, khoảng 2 đến 2,6-lần, ví dụ, khoảng 2,3-lần, so với biểu hiện của IL-2 khi sử dụng lớp kháng thể đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo ở thử nghiệm hoạt hóa tế bào T SEB hoặc thử nghiệm *ex vivo* máu toàn phần của người.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên tăng sự biểu hiện của IFN-γ từ tế bào T được kích thích bằng kháng-CD3 (ví dụ, ở 0,1µg/mL) bằng ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 1,2 đến 3,4-lần, ví dụ, khoảng 2,3-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng lớp kháng thể đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo ở thử nghiệm độ hoạt hóa IFN-γ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên tăng sự biểu hiện của IFN-γ từ các tế bào T được hoạt hóa bằng SEB (ví dụ, ở 3 pg/mL) bằng ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 0,5 đến 4,5-lần, ví dụ, khoảng 2,5-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng lớp kháng thể đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo ở thử nghiệm hoạt tính IFN-γ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên tăng sự biểu hiện của IFN-γ từ tế bào T được hoạt hóa bằng peptit CMV bằng ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần,

ví dụ, khoảng 2 đến 3,6-lần, ví dụ, khoảng 2,8-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng lớp kháng thể đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng thử nghiệm hoạt tính IFN-γ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên tăng tăng sinh của các tế bào T $CD8^+$ T được hoạt hóa bằng peptit CMV bằng ít nhất là khoảng 1, 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 1,5-lần, so với tăng sinh của tế bào T $CD8^+$ khi sử dụng lớp kháng thể đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng phần trăm tế bào T CD8+ đã trải qua ít nhất là n (ví dụ, n = 2 hoặc 4) phân bào.

Theo phương án nhất định, các phân tử kháng thể nói trên có Cmax từ khoảng 100µg/mL đến khoảng 500µg/mL, từ khoảng 150µg/mL đến khoảng 450µg/mL, từ khoảng 250µg/mL đến khoảng 350µg/mL, hoặc từ khoảng 200 µg/mL đến khoảng 400µg/mL, ví dụ, khoảng 292,5µg/mL, ví dụ, như được đo ở khỉ.

Theo phương án nhất định, các phân tử kháng thể nói trên có $T_{1/2}$ từ khoảng 250 giờ đến khoảng 650 giờ, từ khoảng 300 giờ đến khoảng 600 giờ, từ khoảng 350 giờ đến khoảng 550 giờ, hoặc từ khoảng 400 giờ đến khoảng 500 giờ, ví dụ, khoảng 465,5 giờ, ví dụ, như được đo ở khỉ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với PD-1 có Kd thấp hơn 5×10^{-4}, 1×10^{-4}, 5×10^{-5}, hoặc 1×10^{-5} s^{-1}, ví dụ, khoảng $2,13\times10^{-4}$ s^{-1}, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể nói trên gắn kết với PD-1 có Ka cao hơn 1×10^4, 5×10^4, 1×10^5, hoặc 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$, *ví dụ,* khoảng $2,78\times10^5$ $M^{-1}s^{-1}$, *ví dụ,* như được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 nói trên gắn với một hoặc nhiều gốc trong sợi C, vòng CC', sợi C' và vòng FG của PD-1. Cấu trúc miền của PD-1 được mô tả, ví dụ, bởi Cheng et al., "Structure và Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Thụ thể" *J. Biol. Chem.* 2013, 288:11771-11785. Như được mô tả trong Cheng *et. al.*, sợi C chứa gốc F43-M50, vòng CC' chứa S51-N54, sợi C' chứa gốc Q55-F62, và vòng FG chứa gốc L108-I114 (đánh số axit amin theo Chang *et al. supra*). Theo đó, theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 như được mô tả ở đây gắn kết với ít nhất là một gốc trong một hoặc nhiều dãy F43-M50, S51-N54, Q55-F62, và L108-I114 của PD-1. Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 như được mô tả ở đây gắn kết với ít nhất là một gốc trong hai, ba. hoặc cả bốn dãy F43-M50, S51-N54, Q55-F62, và L108-I114 của PD-1. Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-

1 gắn kết với gốc trong PD-1 cũng là một phần của điểm gắn kết đối với một hoặc cả PD-L1 và PD-L2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa phân tử bất kỳ trong số các phân tử kháng thể nói trên, vectơ và tế bào chủ của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất axit nucleic được phân lập mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ của kháng thể, hoặc cả hai, của các phân tử kháng thể nói trên bất kỳ.

Theo một phương án, axit nucleic được phần lập mã hóa CDR chuỗi nặng 1-3, trong đó axit nucleic này có trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 108-112, 223, 122-126, 133-137, hoặc 144-146.

Theo phương án khác, axit nucleic được phân lập mã hóa CDR chuỗi nhẹ 1-3, trong đó axit nucleic này có trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 113-120, 127-132, hoặc 138-143.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này giống ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, hoặc 101.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này có trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, hoặc 101.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này giống ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, hoặc 103.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này có trình tự bất kỳ của SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, hoặc 103.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này giống ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105, hoặc 107.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này có trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105, hoặc 107.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này giống ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 hoặc 107.

Theo phương án khác, axit nucleic nói trên còn có trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này có trình tự bất kỳ của SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 hoặc 107.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều vectơ và tế bào chủ chứa axit nucleic nói trên.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất phân tử kháng thể hoặc mảnh của chúng, bao gồm nuôi cấy tế bào chủ như được mô tả ở đây trong điều kiện thích hợp đối với sự biểu hiện gen.

Dược phẩm và Kit

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ, dược phẩm chấp nhận được về mặt dược học, dược phẩm này chứa phân tử kháng thể được mô tả ở đây, được bào chế cùng với chất mang dược dụng. Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất đẳng trương và chất trì hoãn hấp thu, và tương tự mà có thể tương thích về mặt sinh lý. Chất mang có thể phù hợp đối với đường dùng truyền tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, cột sống hoặc biểu bì (ví dụ bằng cách tiêm hoặc truyền).

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở nhiều dạng khác nhau. Các dạng này bao gồm, ví dụ, dạng liều lỏng, bán rắn và rắn, chẳng hạn như dung dịch lỏng (ví dụ, dung dịch có thể tiêm và truyền), thể phân tán hoặc huyền phù, liposom và thuốc đạn. Dạng ưu tiên tùy thuộc vào cách thức dùng và ứng dụng trị bệnh dự kiến. Dược phẩm ưu tiên thông thường ở dạng dung dịch có thể tiêm hoặc truyền. Cách thức dùng ưu tiên là ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, truyền tĩnh mạch, dưới da, trong bụng, trong cơ). Theo phương án ưu tiên, kháng thể được dùng bằng cách truyền hoặc tiêm tĩnh mạch. Theo phương án ưu tiên khác, kháng thể được dùng bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Cụm từ "dùng ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây nghĩa là cách thức dùng khác với dùng tại chỗ dùng qua đường ruột, thường là bằng cách tiêm, và bao gồm, không giới hạn, tiêm và truyền tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong tủy sống, trong bao, trong ổ mắt, trong tim, trong da, trong bụng, trong khí quản, dưới da, dưới

biểu bì, trong khớp, dưới vỏ, dưới màng nhện, trong xương sống, ngoài màng cứng và trong xương ức.

Dược phẩm điều trị bệnh thông thường nên là vô trùng và ổn định trong điều kiện sản xuất và dự trữ. Dược phẩm có thể được bào chế dạng dung dịch, vi nhũ tương, thể phân tán, liposom, hoặc cấu trúc được yêu cầu khác phù hợp với nồng độ kháng thể cao. Dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất có hoạt tính (tức là, kháng thể hoặc phần kháng thể) ở lượng được yêu cầu trong dung môi thích hợp với một hoặc tổ hợp các thành phần đã liệt kê ở trên, theo yêu cầu, tiếp theo là vô trùng lọc. Thông thường, thể phân tán được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất có hoạt tính vào dụng cụ vô trùng chứa môi trường phân tán cơ bản và các thành phần các cần thiết từ các thành phần đã liệt kê ở trên. Trong trường hợp bột vô trùng để bào chế dung dịch có thể tiêm, các phương pháp ưu tiên là làm khô chân không và đông khô tạo thành bột của thành phần có hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch được lọc vô trùng trước đó của nó. Tính lỏng thích hợp của dung dịch có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bao chẳng hạn như lexitin, bằng cách duy trì kích thước hạt yêu cầu trong trường hợp thể phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Hấp thu kéo dài của dược phẩm có thể tiêm có thể được đem lại bằng cách bao gồm trong dược phẩm thành phần trì hoãn hấp thu, ví dụ, muối monostearat và gelatin.

Phân tử kháng thể có thể được dùng bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, dù với nhiều ứng dụng điều trị bệnh, đường/cách thức dùng là tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Ví dụ, phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ hơn 20mg/phút, ví dụ, 20-40mg/phút, và thông thường là cao hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt tới liều lượng khoảng 35 đến 440mg/m^2, thông thường là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và phổ biến hơn là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo nhiều phương án, phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ thấp hơn 10mg/phút; tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng 5mg/phút để đạt đến lượng khoảng 1 đến 100mg/m^2, tốt hơn là khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2 và tốt hơn nữa là, khoảng 10mg/m^2. Được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là, đường và/hoặc cách dùng sẽ phụ thuộc nhiều vào kết quả mong muốn. Theo phương án nhất định, hợp chất hoạt tính được điều chế với chất mang sẽ bảo vệ hợp chất khỏi giải phóng nhanh, chẳng hạn như chế phẩm giải phóng được kiểm soát, bao gồm cấy, miếng dán qua da, và hệ thống vận chuyển bao nang nhỏ. Các polyme phân hủy sinh

học, tương thích sinh học có thể sử dụng, chẳng hạn như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Nhiều phương pháp để bào chế chế phẩm này được cấp bằng sáng chế hoặc đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, *Sustained và Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ, với chất pha loãng trơ hoặc chất mang có thể ăn được. Hợp chất (và các thành phần khác, nếu muốn) cũng có thể được bao trong viên nang gelatin vỏ cứng hoặc mềm, nén thành viên nén, hoặc được kết hợp trực tiếp vào bữa ăn của đối tượng. Đối với việc dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được kết hợp với các tá dược và sử dụng ở dạng viên nén có thể nuốt, viên nén cho qua miệng, viên thuốc tròn, viên nang, cồn ngọt, huyền phù, siro, viên nhện, và tương tự. Để dùng hợp chất theo sáng chế bằng con đường khác ngoài tiêu hóa, có thể cần bao hợp chất bằng, hoặc dùng đồn thời hợp chất với, nguyên liệu ngăn sự khử hoạt hóa của nó. Dược phẩm trị bệnh cũng có thể được dùng bằng các thiết bị y học đã biết trong lĩnh vực này.

Chế độ trị bệnh dạng liều được điều chỉnh để tạo ra phản ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, phản ứng trị bệnh). Ví dụ, có thể dùng viên thuốc to đơn, một vài liều phân chia có thể được dùng qua thời gian hoặc liều có thể được giảm hoặc tăng tương ứng như được chỉ ra bằng nhu cầu cấp bách ở trị ví trị bệnh. Đặc biệt có lợi để bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều để dễ dàng dùng và thống nhất liều. Dạng đơn vị liều như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý phù hợp làm liều đơn vị cho đối tượng được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của hợp chất có hoạt tính được tính toán để tạo ra hiệu ứng trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược cần thiết. Bản mô tả các dạng đơn vị liều được chi phối bởi và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc điểm đặc trưng của hợp chất hoạt tính và hiệu ứng trị bệnh cụ thể thu được, và (b) những hạn chế vốn có trong lĩnh vực pha trộn hợp chất hoạt tính này để điều trị độ nhạy ở các cá thể.

Ví dụ, phạm vi không giới hạn cho lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc dự phòng của phân tử kháng thể là 0,1-30mg/kg, tốt hơn nữa là 1-25mg/kg. Liều lượng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được các định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, dưới da hoặc tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến

40mg/kg, ví dụ, 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, 1 đến 10mg/kg, 5 đến 15mg/kg, 10 đến 20mg/kg, 15 đến 25mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Lịch dùng liều có thể biến đổi từ ví dụ, một lần một tuần đến 2, 3, hoặc 4 tuần một lần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg hai tuần một lần. Phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ lớn hơn 20mg/phút, ví dụ, 20-40mg/phút, và thông thường là cao hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt được liều khoảng 35 đến 440mg/m^2, thông thường khoảng 70 đến 310mg/m^2, và thông thường hơn là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo nhiều phương án, tốc độ truyền là khoảng 110 đến 130mg/m^2 đạt được mức độ khoảng 3mg/kg. Theo phương án khác, phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ thấp hơn 10mg/phút, ví dụ, thấp hơn hoặc bằng 5mg/phút để đạt được liều khoảng 1 đến 100mg/m^2, ví dụ, khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2, hoặc, khoảng 10mg/m^2. Theo một số phương án, kháng thể được truyền qua khoảng thời gian là khoảng 30 phút. Chú ý rằng các giá trị liều lượng có thể thay đổi theo kiểu và độ nghiêm trọng của tình trạng để làm giảm nhẹ. Cần hiểu thêm rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, phác đồ liều lượng cụ thể được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người dùng hoặc người giám sát việc dùng dược phẩm, và phạm vi liều được chỉ ra ở đây chỉ là ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi hoặc thực tiễn của dược phẩm bảo hộ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa "lượng có hiệu quả trị bệnh" hoặc "lượng có hiệu quả dự phòng" của kháng thể hoặc phần kháng thể theo sáng. "Lượng có hiệu quả trị bệnh" dùng để chỉ lượng có hiệu quả, ở liều và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả trị bệnh mong muốn. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể hoặc mảnh kháng thể biến đổi có thể thay đổi theo các yếu tố chẳng hạn trạng thái bệnh, độ tuổi, giới tính, và trọng lượng của cá nhân, và khả năng của kháng thể hoặc phần kháng thể tạo phản ứng mong muốn ở cá nhân. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh cũng là lượng mà trong đó hiệu ứng có hại hoặc có độc bất kỳ của kháng thể hoặc mảnh kháng thể được biến đổi có tác dụng hơn bởi hiệu ứng có lợi điều trị bệnh. "Liều có hiệu quả điều trị bệnh" tốt hơn là ức chế thông số có thể đo được, ví dụ, tốc độ tăng trưởng khối u ít nhất là khoảng 20%, tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 40%, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 60%, và tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 80% so với đối tượng không được điều trị. Khả năng hợp chất ức chế thông số đo được, ví dụ, ung thư, có thể đánh

giá được ở hệ thống mô hình động vật dự đoán độ hiệu quả trong khối u của người. Ngoài ra, đặc tính này của chế phẩm có thể được đánh giá bằng cách kiểm tra khả năng hợp chất gây ức chế, sự ức chế in vitro này bằng các thử nghiệm đã biết với người có hiểu biết trung bình.

"Lượng có hiệu quả dự phòng" dùng để chỉ lượng có hiệu quả, ở liều lượng và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả dự phòng mong muốn. Thông thường là, vì đối tượng sử dụng liều dự phòng dự trước hoặc ở giai đoạn đầu của bệnh, lượng có hiệu quả dự phòng nhỏ hơn lượng có hiệu quả trị bệnh.

Cũng trong giới hạn của sáng chế là kit chứa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Kit có thể chứa một hoặc nhiều thành phần gồm: hướng dẫn sử dụng; các chất phản ứng khác, ví dụ, chất đánh dấu, chất có tác dụng điều trị bệnh, hoặc chất hữu dụng để tạo chelat hoặc gắn kết khác, kháng thể cho chất trị bệnh hoặc chất đánh dấu, hoặc thành phần chống phóng xạ; dụng cụ hoặc nguyên liệu khác để bào chế kháng thể để sử dụng; chất mang dược dụng; và thiết bị hoặc nguyên liệu khác để dùng cho đối tượng.

Sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1

Phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có chẩn đoán *in vitro* và *in vivo*, cũng như hữu dụng trong điều trị bệnh và dự phòng. Ví dụ, các phân tử này có thể được dùng cho các tế bào trong nuôi cấy, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ, đối tượng là người, để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán hàng loạt rối loạn, chẳng hạn như ung thư và các rối loạn truyền nhiễm.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp biến đổi phản ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể được mô tả ở đây, sao cho phản ứng miễn dịch ở đối tượng được biến đổi. Theo một phương án, phản ứng miễn dịch được tăng cường, kích thích hoặc hoặc tăng điều hóa. Theo một phương án, phân tử kháng thể tăng cường phản ứng miễn dịch trong đối tượng bằng cách chặn PD-1.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dùng bao gồm người và động vật không phải người. Theo một phương án, đối tượng là con người, ví dụ, bệnh nhân là người mắc rối loạn hoặc tình trạng đặc trưng bởi hoạt động của PD-1 bất thường. Thuật ngữ "động vật không phải người" bao gồm động vật có vú và động vật không phải động vật có vú, chẳng hạn như linh trưởng không phải người. Theo một phương án, đối

tượng là người. Theo một phương án, đối tượng là bệnh nhân là người cần tăng cường phản ứng miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng bị suy giảm miễn dịch, ví dụ, đối tượng đang trải qua, hoặc đã trải qua phép điều trị bằng hóa học trị liệu hoặc phóng xạ. Theo cách khác, hoặc kết hợp với, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, suy giảm miễn dịch là kết quả của nhiễm trùng. Các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây phù hợp để điều trị cho đối tượng là người mắc rối loạn mà có thể được điều trị bằng cách tăng cường phản ứng miễn dịch do tế bào T. Ví dụ, các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây có thể tăng cường một số hoạt tính miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng tăng số lượng hoặc hoạt tính của tế bào T xâm nhập khối u T (TIL). Theo phương án khác, đối tượng tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của interferon-gamma (IFN-γ). Theo phương án khác nữa, đối tượng giảm biểu hiện hoặc hoạt tính của PD-L1.

Ứng dụng trị bệnh

Ung thư

Chặn PD-1 có thể tăng cường phản ứng miễn dịch cho các tế bào ung thư trong đối tượng. Phối tử cho PD-1, PD-L1, không được biểu hiện trong các tế bào của người bình thường, nhưng có nhiều trong nhiều bệnh ung thư ở người (Dong *et al.* (2002) *Nat Med* 8:787-9). Tương tác giữa PD-1 và PD-L1 có thể tạo ra sự giảm tế bào lympho xâm nhiễm khối u, giảm tăng sinh do thụ thể tế bào T, và/hoặc trốn miễn dịch bằng các tế bào ung thư (Dong *et al.* (2003) *J Mol Med* 81:281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). Huyền phù miễn dịch có thể được đảo ngược bằng cách ức chế tương tác tại chỗ của PD-1 với PD-L1; hiệu ứng bổ sung khi tương tác của PD-1 với PD-L2 cũng bị chặn (Iwai *et al.* (2002) *PNAS* 99:12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). Do đó, ức chế PD-1 có thể tạo ra trong phản ứng miễn dịch tăng cường.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến điều trị cho đối tượng *in vivo* sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1 sao cho sự sinh trưởng của khối u ung thư bị ức chế hoặc giảm. Kháng thể kháng-PD-1 có thể được sử dụng riêng lẻ để ức chế tăng trưởng khối u ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng-PD-1 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: tiêu chuẩn điều trị chăm sóc (ví dụ, cho ung thư hoặc hoặc rối loạn truyền nhiễm), kháng thể khác hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, chất hoạt hóa của phân tử đồng kích thích hoặc chất ức chế của phân tử ức

chế); vacxin, ví dụ, vacxin điều trị bệnh ung thư; hoặc dạng khác của phương pháp điều trị miễn dịch tế bào, như được mô tả dưới đây.

Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế tăng trưởng tế bào khối u ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phương pháp phù hợp để điều trị ung thư *in vivo*. Để đạt được tăng cường đặc hiệu kháng nguyên của miễn dịch, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng cùng với kháng nguyên mong muốn. Khi các kháng thể với PD-1 được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất, việc kết hợp có thể được dùng lần lượt hoặc đồng thời.

Các loại ung thư; các phương pháp chẩn đoán trị liệu

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng, ví dụ, giảm hoặc cải thiện, tình trạng hoặc rối loạn tăng sinh cao (ví dụ, ung thư), ví dụ, khối u rắn, ung thư máu, u mô mềm, hoặc tổn thương di căn, ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng một hoặc nhiều phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất khác hoặc phương thức trị bệnh khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ung thư" có nghĩa bao gồm tất cả các loại tăng trưởng ung thư hoặc quá trình gây ung thư, mô di căn hoặc tế bào, mô, hoặc cơ quan vận chuyển ác tính, không phân biệt loại hoặc giai đoạn giải phẫu bệnh của sự xâm nhập. Các ví dụ về rối loạn ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn, ung thư máu, khối u mô cứng, và tổn thương di căn. Các ví dụ về các khối u rắn bao gồm các khối u ác tính, ví dụ, sarcom, và ung thư biểu bì (bao gồm ung thư tuyến và ung thư biểu bì tế bào vảy), của các hệ cơ quan khác nhau, chẳng hạn như các cơ quan ảnh hưởng đến gan, phổi, vú, bạch huyết, đường tiêu hóa (ví dụ, ruột kết), đường sinh dục (ví dụ, thận, tế bào urothelial), tuyến tiền liệt và yết hầu. Ung thư tuyến bao gồm các khối u ác tính chẳng hạn như hầu hết là ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô tế bào trực tràng, ung thư gan, ung thư biểu mô không tế bào nhỏ của phổi, ung thư ruột non và ung thư thực quản. Ung thư biểu mô tế bào vảy bao gồm các khối u ác tính, ví dụ, ở phổi, thực quản, da, vùng đầu và cổ, khoang miệng, hậu môn, và cổ tử cung. Theo một phương án, ung thư là u ác tính, ví dụ, u ác tính giai đoạn tiến triển. Các tổn thương

di căn của các ung thư được đề cập ở trên cũng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách sử dụng các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế.

Các ví dụ về ung thư mà sự tăng trưởng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây bao gồm các bệnh ung thư thông thường là đáp ứng với trị liệu miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn về các bệnh ung thư được ưu tiên để điều trị bao gồm u ác tính (ví dụ, u ác tính di căn), ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, ung thư tuyến tuyến tiền liệt kháng hoocmon), ung thư vú, ung thư ruột kết và ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ). Ngoài ra, các khối u ác tính dai dẳng hoặc tái phát có để được điều trị bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được mô tả ở đây.

Các ví dụ về các ung thư khác có thể được điều trị bao gồm ung thư xương, ung thư tuyến tụy, ung thư da, ung thư đầu hoặc cổ, u ác tính nhãn cầu hoặc ngoài da, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, dạ dày, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, ung thư tế bào Merkel, u lympho Hodgkin, u lympho không-Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sarcom mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính bao gồm bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, bệnh bạch cầu myeloit mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, khối u rắn nhỏ, u lympho, ung thư bàng quang, đa u tủy, hội chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu, ung thư thận hoặc niệu quản, ung thư biểu mô bể thận, u hệ thống thần kinh trung ương (CNS), u lympho CNS nguyên phát, hình thành mạch khối u, khối u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến tuyến yên, sarcom Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lympho tế bào T, các ung thư do môi trường bao gồm các ung thư gây ra bởi amiăng (ví dụ, u trung biểu mô), và sự kết hợp của các bệnh ung thư này.

Điều trị các ung thư di căn, ví dụ, ung thư di căn biểu hiện PD-L1 (Iwai *et al.* (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án, ung thư biểu hiện mức độ đánh giá của PD-L1, IFNγ và / hoặc CD8.

Khi không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, bệnh nhân có nhiều khả năng đáp ứng điều trị bằng chất điều biến miễn dịch (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất như được mô tả ở đây) nếu bệnh nhân mắc ung thư mà biểu hiện cao PD-L1, và/hoặc ung thư thâm nhập bởi các tế bào miễn dịch chống khối u, ví dụ, TIL. Tế bào miễn dịch chống khối u có thể dương tính với CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ; do đó mức độ của CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ có thể dùng làm chỉ báo cho mức độ TIL trong môi trường vi mô. Theo phương án nhất định, môi trường vi mô ung thư được dùng để chỉ dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Theo đó, các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp xác định nếu mẫu khối u dương tính với một hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và IFN-γ, và nếu mẫu khối u dương tính với một hoặc nhiều, ví dụ, hai, hoặc cả ba, trong số các chất chỉ thị, sau đó cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều các chất điều biến miễn dịnh hoặc chất chống ung thư khác.

Theo chỉ dẫn sau, phần lớn bệnh nhân dương tính cả ba PD-L1/CD8/IFN-γ: Ung thư phổi (vảy); ung thư phổi (ung thư tuyến); ung thư đầu và cổ; ung thư dạ dày; NSCLC; HNSCC; ung thư dạ dày (ví dụ, MSIhi và/hoặc EBV+); CRC (ví dụ, MSIhi); ung thư mũi họng (NPC); ung thư cổ tử cung (ví dụ, vảy); ung thư tuyến giáp ví dụ, tuyến giáp dạng nhú; u ác tính; ung thư vú TN; và DLBCL (U lympho tế bào B khuếch tán lớn). Thông thường là ở ung thư vú và ung thư ruột kết, một phần nhỏ bện nhân dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Trong những chỉ định sau, một phần nhỏ bệnh nhân dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ: ER+ ung thư vú, và ung thư tuyến tụy. Các phát hiện này được bàn luận nhiều hơn trong ví dụ 4. Bất kể lượng nhỏ hay hơn bệnh nhân dương tính với ba chất chỉ thị này, việc sàng lọc bệnh nhân theo các chất chỉ thị này cho phép xác định lượng bệnh nhân có khả năng đặc biệt cao để đáp ứng thuận lợi với phương pháp trị bệnh bằng kháng thể PD-1 (ví dụ, chặn kháng thể PD-1), tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1) và/hoặc các chất chống ung thư khác, ví dụ, các chất được liệt kê trong Bảng 7 và bộc lộ công khai liệt kê trong Bảng 7.

Theo một số phương án, mẫu ung thư được xác định là dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Phép đo này có thể chia thành hai ngưỡng: khi tế bào riêng lẻ được xác

định là dương tính, và khi toàn bộ mẫu được xác định là dương tính. Thứ nhất, phép đo có thể đo, trong tế bào riêng lẻ, mức độ của PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ. Theo một số phương án, tế bào dương tính với một hoặc nhiều chất chỉ thị này là tế bào mà có mức độ của chất chỉ thị cao hơn so với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu. Ví dụ, theo một số phương án, mức độ cao của PD-L1 trong tế bào xác định là mức độ cao hơn mức độ của PD-L1 trong mô không ung thư tương ứng trong bệnh nhân. Ví dụ khác, theo một số phương án, mức độ cao hơn của CD8 hoặc IFN-γ trong tế bào xác định là mức độ protein đã thất thông thường ở TIL. Thứ hai, phép đo cũng có thể đo phần trăm tế bào trong mẫu dương tính đối với PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ. (Không cần thiết cho tế bào đơn để biểu hiện tất cả ba chất chỉ thị.) Theo một số phương án, mẫu dương tính ba là mẫu có phần trăm tế bào cao, ví dụ, cao hơn giá trị tham chiếu hoặc cao hơn mẫu đối chứng, mà dương tính với các chất chỉ thị này.

Theo phương án khác, phép đo có thể đo mức độ của PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ tổng thể trong mẫu. Trong trường hợp, mức độ của CD8 hoặc IFN-γ trong mẫu cao, có thể là mức độ của protein thường thấy trong khối u thâm nhiễm bởi TIL. Tương tự, mức độ PD-L1 cao có thể là mức độ của protein thường thấy trong mẫu khối u, ví dụ, môi trường vi mô khối u.

Sự xác định các tập con gồm bệnh nhân dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ, như được thể hiện trong Ví dụ 4 ở đây, bộc lộ nhóm phụ nhất định gồm các bệnh nhân có khả năng đáp ứng với phương pháp trị bệnh bằng kháng thể PD-1. Ví dụ, nhiều bệnh nhân ung thư vú IM-TN (điều hòa miễn dịch, âm tính ba) dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Ung thư vú IM-TN được mô tả trong, ví dụ, Brian D. Lehmann *et al.*, "Identification of human triple-negative ung thư vú subtypes và preclinical models for selection of targeted therapies", *J Clin Invest*. Jul 1, 2011; 121(7): 2750–2767. Ung thư vú âm tính ba là ung thư mà không biểu hiện thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR) và Her2/neu. Các bệnh ung thư này khó để điều trị bởi vì thông thường chúng không đáp ứng với các chất đích ER, PR, và Her2/neu. Ung thư vú âm tính ba còn được chia nhỏ thành các lớp khác nhau, một trong số chúng điều hòa miễn dịch. Như được mô tả trong Lehmann *et al.*, ung thư vú IM-TN được làm giàu bằng các yếu tố tham gia vào quá trình tế bào miễn dịch, ví dụ, một hoặc nhiều tín hiệu tế bào miễn dịch (ví dụ, con đường TH1/TH2, con đường tế bào NK, con đường tạo tín hiệu tế bào B, con đường DC, và tạo tín hiệu thụ thể tế bào T), tạo tín hiệu xytokin (ví dụ, con đường xytokin, con

đường IL-12, và con đường IL-7), xử lý và trình diện kháng nguyên, tạo tín hiệu qua con đường truyền tín hiệu miễn dịch trong nhân (ví dụ, tạo tín hiệu NFKB, TNF, và JAK/STAT), các gen tham gia vào chức năng tế bào T, sao chép miễn dịch, phản ứng interferon (IFN) và xử lý kháng nguyên. Theo đó, theo một số phương án, ung thư được điều trị là ung thư mà, hoặc được xác định, dương tính với một hoặc nhiều chất chỉ thị của bệnh ung thư vú IM-TN, ví dụ, yếu tố mà thúc đẩy một hoặc nhiều tạo tín hiệu tế bào miễn dịch (ví dụ, con đường TH1/TH2, con đường tế bào NK, con đường tạo tín hiệu thụ thể tế bào B, con đường DC, và tạo tín hiệu thụ thể tế bào T), tạo tín hiệu xytokin (ví dụ, con đường xytokin, con đường IL-12, và con đường IL-7), xử lý và trình diện kháng nguyên, tạo tín hiệu qua con đường truyền tín hiệu miễn dịch trong nhân (ví dụ, tạo tín hiệu NFKB, TNF, và JAK/STAT), các gen tham gia vào chức năng tế bào T, sao chép miễn dịch, phản ứng interferon (IFN) và xử lý kháng nguyên.

Theo ví dụ khác, chỉ ra ở đây rằng tiểu quần thể gồm các bệnh nhân ung thư ruột kết có MSI (microsatellite instability-độ bất ổn vi vệ tinh) cao cũng dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1, ví dụ, kháng thể PD-1 như được mô tả ở đây, (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch chẳng hạn như kháng thể LAG-3, kháng thể TIM-3, hoặc kháng thể PD-L1, và một hoặc nhiều chất chống, ví dụ, chất chống ung thư được mô tả trong Bảng 7 hoặc trong công bố trong Bảng 7) được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác định là mắc, ung thư ruột kết với MSI cao, đo đó điều trị ung thư. Theo một số phương án, tế bào có MSI cao là tế bào có MSI ở mức độ cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng, ví dụ, tế bào không mắc ung thư của cùng loại mô như ung thư.

Ví dụ khác, chỉ ra ở đây rằng tiểu quần thể gồm các bệnh nhân ung thư dạ dày có MSI cao, và/hoặc là EBV+, cũng dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1, ví dụ, kháng thể PD-1 như được mô tả ở đây, (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch chẳng hạn như kháng thể LAG-3, kháng thể TIM-3, hoặc kháng thể PD-L1, và một hoặc nhiều chất chống ung thư, ví dụ, chất chống ung thư được mô tả trong Bảng 7 hoặc trong công bố trong Bảng 7) được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác định mắc, ung thư dạ dày với MSI và/hoặc EBV+ cao, theo đó điều trị ung thư. Theo một số phương án, tế bào có MSI cao là tế bào có MSI ở mức độ cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng, ví dụ, tế bào không phải ung thư của cùng loại mô như ung thư.

Ngoài ra, các phương pháp được bộc lộ ở đây để thử nghiệm ung thư đối với PD-L1, và sau đó điều trị ung thư bằng kháng thể PD-1. Như được mô tả trong Ví dụ 5 ở đây, mẫu ung thư có để được thử nghiệm cho các mức độ protein PD-L1 hoặc mức độ mARN. Mẫu có các mức PD-L1 (protein hoặc mARN) cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng (ví dụ, tế bào không mắc ung thư) có thể được xác định là dương tính PD-L1. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể PD-1, ví dụ, kháng thể PD-1 như được mô tả ở đây, (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư) được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác định là mắc, ung thư dương tính với PD-L1. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) NSCLC, hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Theo một số phương án, các phương pháp ở đây bao gồm sử dụng kháng thể PD-1, ví dụ, kháng thể PD-1 như được mô tả ở đây, ví dụ, như điều trị đơn, để điều trị ung thư mà dương tính (hoặc được xác định là dương tính) với PD-L1. Theo một số phương án, ung thư là ung thư đại trực tràng (ví dụ, MSI-cao), ung thư dạ dày (ví dụ, MSI-cao và/hoặc EBV+), NPC, ung thư cổ tử cung, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú TN), và ung thư buồng trứng. Theo một số phương án, ung thư là NSCLC, u ác tính, hoặc HNSCC. Theo một số phương án, kháng thể PD-1 được dùng ở liều khoảng, ví dụ, 1, 3, 10, hoặc 20mg/kg.

Theo, ví dụ, Ví dụ 4 ở đây, phát hiện rằng ung thư dạ dày nhất định dương tính ba với PD-L1/CD8/IFN-γ cũng dương tính với PIK3CA. Theo đó, theo một số phương án, ung thư có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể kháng PD-1 (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, hoặc phân tử kháng thể kháng-PD-L1) và chất ức chế PIK3CA. Các chất điển hình trong mục này được mô tả trong Stein RC (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237–48 và Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159–85.

Theo, *ví dụ*, Ví dụ 4 ở đây, CRC, ví dụ, bệnh nhân mắc (hoặc được xác định là mắc) CRC MSI-cao có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với chất điều trị mà có mục tiêu một hoặc nhiều trong số LAG-3, RNF43, và BRAF. Ví dụ, các bệnh ung thư này có thể điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều

chất trị bệnh có mục tiêu một hoặc nhiều trong số LAG-3, PD-1, RNF43, và BRAF. Theo nhiều phương án, một hoặc nhiều chất trị bệnh bao gồm chất điều hòa miễn dịch chẳng hạn như phân tử kháng thể kháng-LAG-3, và chất chống ung thư được mô tả trong Bảng 7 hoặc công bố được liệt kê trong Bảng 7. Các chất ức chế LAG-3, ví dụ, kháng thể, được mô tả ở đây. RNF43 có thể được ức chế, ví dụ, bằng kháng thể, phân tử nhỏ (ví dụ, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28)), siRNA, hoặc phối tử Rspo hoặc dẫn xuất của nó. Chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib) được mô tả ở đây.

Theo, ví dụ, Ví dụ 4 ở đây, bệnh nhân mắc (hoặc được xác định là mắc) ung thư phổi tế bào vảy có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 kết hợp với chất trị bệnh có mục tiêu LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể LAG-3, và tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư, ví dụ, chất chống ung thư được mô tả trong Bảng 7 hoặc trong công bố trong Bảng 7.

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

Theo, *e.g*, Ví dụ 4 ở đây, bệnh nhân mắc (hoặc được xác định là mắc) ung thư tuyến giáp có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với chất trị bệnh có mục tiêu BRAF, và tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, và phân tử kháng thể kháng-PD-L1. Các chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib) được mô tả ở đây, ví dụ, trong Bảng 7 và công bố được liệt kê trong Bảng 7.

Theo một số phương án, các phương pháp trị bệnh ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc (hoặc được xác định là mắc) ung thư có liên quan đến nhiễm trùng, ví dụ, nhiễm trùng virus hoặc vi khuẩn. Ung thư điển hình bao gồm ung thư cổ tử cung, ung thư hậu môn, ung thư tế bào vảy đầu và cổ có liên quan đến HPV, sùi mào gà thực quản có liên quan HPV, u lympho có liên quan HHV6, u lympho có liên quan EBV (bao gồm u lympho Burkitt), u lympho MALT dạ dày, u lympho MALT có liên quan xâm nhiễm khác, HCC, và hội chứng Kaposi.

Theo phương án khác, ung thư là là u máu ác tính hoặc ung thư bao gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1

có thể được sử dụng để điều trị ung thư và u ác tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào B ("BALL"), bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào T ("TALL"), bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL); một hoặc nhiều bệnh bạch cầu mạn tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL); ung thư máu khác hoặc các tình trạng máu khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, ung thư tế bào đuôi gai dạng tương bào trần, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B khuếch tán lớn, u lympho Follicular, bệnh bạch cầu tế bào Hairy, u nang lympho tế bào lớn hoặc tế bào nhỏ, các tình trạng tăng sinh lympho ác tính, u lympho MALT, u lympho tế bào che phủ, u lympho vùng Marginal, đa u tủy, loạn sản tủy xương và hội chứng loạn sản tủy xương, u lympho không-Hodgkin, u lympho tương bào, ung thư tế bào đuôi gai dạng tương bào, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, và "bệnh bạch cầu" là tập hợp đa dạng của các tình trạng máu thống nhất bởi sự sản xuất không hiệu quả (hoặc loạn sản) của các tế bào máu dạng tủy, và tương tự.

Theo một phương án, ung thư là được chọn từ ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC có các mô vảy và/hoặc không vảy, hoặc ung thư tuyến NSCLC)), u ác tính (ví dụ, u ác tính tiến triển), ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận), ung thư gan, u tủy (ví dụ, đa u tủy), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, ví dụ, ung thư vú âm tính ba), ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ (HNSCC), ung thư hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư cổ tử cung, bệnh tăng sinh lympho (ví dụ, bệnh tăng sinh lympho sau cấy ghép) hoặc ung thư máu, u lympho tế bào T, u lympho không Hogdkin, hoặc bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy).

Theo phương án khác, ung thư là được chọn từ ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư tiến triển hoặc di căn), u ác tính hoặc ung thư biểu mô phổi, ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Theo một phương án, ung thư là ung thư phổi, ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư biểu mô gan, ví dụ, an advanced ung thư biểu mô gan tiến triển, có hoặc không có sự xâm nhiễm virut, ví dụ, viêm gan siêu vi mạn tính.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển.

Theo phương án khác nữa, ung thư là u tủy, ví dụ, đa u tủy.

Theo phương án khác nữa, ung thư là ung thư thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) (ví dụ, RCC di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận).

Theo một phương án, ung thư là u ác tính, ví dụ, u ác tính tiến triển. Theo một phương án, ung thư là u ác tính tiến triển tiến triển hoặc không thể cắt bỏ hoặc không phản ứng với các liệu pháp khác. Theo phương án khác, ung thư là u ác tính có đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng sau điều trị bằng kháng thể kháng-CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

Các phương pháp và dược phẩm được bộc lộ ở đây là hữu dụng để điều trị các tổn thương di căn có liên quan đến các bệnh ung thư nói trên.

Sự kết hợp của kháng thể kháng-PD-1 với vacxin chống ung thư

Phân tử kháng thể PD-1 có thể kết hợp với chất gây miễn dịch, chẳng hạn như các tế bào ung thư, kháng nguyên khối u được tinh chế (bao gồm các protein tái tổ hợp, peptit, và các phân tử cacbohydrat), tế bào, và các tế bào được chuyển nhiễm bằng các gen mã hóa xytokin kích thích miễn dịch (He *et al.* (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Các ví dụ không giới hạn về các vắc-xin chống khối u mà có thể được sử dụng bao gồm các peptit của kháng nguyên u ác tính, chẳng hạn như các peptit của gp100, kháng nguyên MAGE, Trp-2, MART1 và/hoặc tyrosinaza, các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF, vắc-xin trên cơ sơ ADN, vắc-xin trên cơ sơ ARN, và vắc-xin trên cơ sở truyền nạp virut. Vắc-xin chống ung thư có thể là để dự phòng hoặc trị bệnh.

Việc chặn PD-1 có thể kết hợp với phương thức tiêm chủng. Nhiều chiến lược thử nghiệm cho tiêm chủng chống các khối u đã được đặt ra (*xem* Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccins, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO

Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; *see* also Restifo, N. và Sznol, M., *Cancer Vaccins*, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. *et al.* (eds.), 1997, *Cancer*: Principles and Practice of Oncology. Tái bản lần thứ 5). Theo một trong những chiến lược này, vắc-xin được bào chế bằng cách sử dụng các tế bào khối u khác loại hoặc tự thân. Các vắc-xin tế bào này được chứng minh là có hiệu quả nhất khi các tế bào khối u được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. GM-CSF được chứng minh là chất hoạt hóa mạnh của trình diện khác đối với tiêm chủng khối u (Dranoff *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 90: 3539-43).

Chặn PD-1 có thể được sử dụng tiếp hợp với tập hợp protein tái tổ hợp và/hoặc peptit được biểu hiện trong khối u để tạo phản ứng miễn dịch cho các protein này. Các protein này thông thường được xem xét bởi hệ miễn dịch tự kháng nguyên và do đó chịu được chúng. Kháng nguyên khối u cũng có thể bao gồm protein telomeraza, cần thiết để tổng hợp các đoạn cuối của nhiễm sắc thể và được biểu hiện ở hơn 85% bệnh ung thư ở người và chỉ ở một số mô sinh dưỡng (Kim, N *et al.* (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Các mô tế bào soma này có thể được bảo vệ khỏi sự tấn công miễn dịch do các phương tiện khác). Kháng nguyên khối u cũng có thể là "kháng nguyên mới" được biểu hiện trong các tế bào ung thư do đột biến soma thay đổi trình tự protein hoặc tạo ra các protein dung hợp giữa hai trình tự không liên quan (tức là bcr-abl ở nhiễm sắc thể Philadelphia), hoặc idiotyp từ các khối u tế bào B.

Các vắc-xin chống khối u khác có thể bao gồm các protein từ các virut liên quan trong ung thư ở người như Human Papilloma Viruses (HPV), Hepatitis Viruses (HBV và HCV), Kaposi's Herpes Sarcoma Virus (KHSV), và Epstein–Barr virus (EBV). Các dạng khác của kháng nguyên đặc hiệu khối u mà có thể được sử dụng trong tiếp hợp với chặn PD-1 được tinh chế protein sốc nhiệt (HSP) được phân lập từ mô khối u tự thân. Các protein sốc nhiệt này chứa các mảnh protein từ các tế bào khối u và HSP này có hiệu quả cao ở vận chuyển các tế bào trình diện kháng nguyên để suy ra tính miễn dịch khối u (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. *et al.* (1997) *Science* 278:117-120).

Tế bào đuôi gai (DC) là các tế bào trình diện kháng nguyên mạnh có thể được sử dụng để bắt đầu phản ứng đặc hiệu kháng nguyên. DC có thể được bào chế *ex vivo* và nạp bằng các kháng nguyên protein và peptit khác nhau cũng như chiết xuất tế bào khối u (Nestle, F. *et al.* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC cũng có thể được tải nạp

bằng các phương tiện di truyền để biểu hiện các kháng nguyên khối u này. DC cũng được dung hợp trực tiếp vào tế bào khối u cho mục đích miễn dịch (Kugler, A. *et al.* (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Đối với phương pháp tiêm chủng, miễn dịch hóa DC có thể được kết hợp có hiệu quả với chặn PD-1 để hoạt hóa nhiều phản ứng chống khối u mạnh hơn.

Theo nhiều phương án, chế phẩm kết hợp còn bao gồm chất ức chế hoặc chất hoạt hóa của chất điều biến điểm kiểm tra miễn dịch (ví dụ, chất ức chế LAG-3 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất điều biến TIM-3 (ví dụ, chất hoạt hóa hoặc chất ức chế TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA-4), hoặc bất kỳ tổ hợp của chúng.

Chặn PD-1 cũng có thể kết hợp với điều trị ung thư tiêu chuẩn. Chặn PD-1 có thể được kết hợp có hiệu quả với phác đồ hóa trị liệu. Trong các trường hợp này, có thể có khả năng giảm liều lượng của các chất phản ứng hóa trị liệu được dùng (Mokyr, M. *et al.* (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Theo phương án nhất định, các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa trị, chất trị bệnh chống ung thư khác (ví dụ, chất trị bệnh có mục tiêu chống ung thư, hoặc các thuốc hủy u), chất gây độc tế bào, chất điều trị trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, xytokin), quy trình phẫu thuật và/hoặc phóng xạ. Chất gây độc tế bào điện hình có thể được sử dụng kết hợp bao gồm chất chống vi cấu trúc hình ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống chuyển hóa, chất ức chế phân bào, chất tạo alkyl, chất chống u bướu, vinca alkaloit, tác nhân xen vào giữa, các chất có khả năng cản trở con đường truyền tín hiệu, các chất thúc đẩy sự gây chết tế bào theo chương trình, chất ức chế proteosom, và phóng xạ (ví dụ, chiếu xạ một phần hoặc toàn bộ cơ thể).

Theo cách khác, hoặc kết hợp với các chế phẩm kết hợp nói trên, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích hoặc chất ức chế phân tử ức chế); vắc-xin, ví dụ, vắc-xin điều trị ung thư; hoặc các dạng khác của điều trị miễn dịch tế bào.

Các chế phẩm kết hợp không giới hạn điển hình và các cách sử dụng các phân tử kháng thể kháng PD-1 bao gồm như sau.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất điều biến phân tử đồng kích thích hoặc phân tử ức chế, ví dụ, phối tử hoặc thụ thể đồng ức chế.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với phân tử đồng kích thích, ví dụ, chất chủ vận có liên quan đến tín hiệu dương chứa miền đồng kích thích của CD28, CD27, ICOS và GITR.

Các chất chủ vận GITR bao gồm, ví dụ, protein dung hợp GITR và kháng thể kháng-GITR (ví dụ, kháng thể kháng-GITR hóa trị kép), chẳng hạn như, protein dung hợp GITR được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ số: 6,111,090, Bằng sáng chế Châu Âu số: 090505B1, Bằng sáng chế Mỹ số: 8,586,023, Công bố đơn PCT số.: WO 2010/003118 và 2011/090754, hoặc kháng thể kháng-GITR được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế Mỹ số: 7,025,962, Bằng sáng chế Châu Âu số: 1947183B1, Bằng sáng chế Mỹ số: 7,812,135, Bằng sáng chế Mỹ số: 8,388,967, Bằng sáng chế Mỹ số: 8,591,886, Bằng sáng chế Châu Âu số: EP 1866339, Công bố PCT số: WO 2011/028683, Công bố PCT số:WO 2013/039954, Công bố PCT số: WO2005/007190, Công bố PCT số: WO 2007/133822, Công bố PCT số: WO2005/055808, Công bố PCT số: WO 99/40196, Công bố PCT số: WO 2001/03720, Công bố PCT số: WO99/20758, Công bố PCT số: WO2006/083289, Công bố PCT số: WO 2005/115451, Bằng sáng chế Mỹ số: 7,618,632, và Công bố PCT số: WO 2011/051726. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất ức chế của phân tử ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng, thuật ngữ "điểm kiểm tra miễn dịch" nghĩa là nhóm phân tử trên bề mặt tế bào của tế bào T CD4 và CD8. Các phân tử này có thể dùng có hiệu quả như "phanh" để giảm điều biến hoặc ức chế phản ứng miễn dịch chống khối u. Phân tử điểm kiểm tra miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Programmed Death 1 (PD-1), kháng nguyên tế

bào lympho T gây độc tế bào 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, LAG-3 và TIM-3, ức chế trực tiếp tế bào miễn dịch. Chất điều trị miễn dịch có thể hoạt động như chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch hữu dụng theo các phương pháp của sáng chế, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế của PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), và/hoặc TGFR beta. Sự ức chế của phân tử ức chế có thể được tiến hành bằng cách ức chế ở mức độ ADN, ARN hoặc protein. Theo nhiều phương án, axit nucleic ức chế (ví dụ, dsARN, siARN hoặc shARN), có thể được sử dụng để ức chế sự biểu hiện của phân tử ức chế. Theo phương án khác, chất ức chế của tín hiệu ức chế là, polypeptit ví dụ, phối tử hòa tan, hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn kết với phân tử ức chế.

Theo một phương án, chất ức chế là phối tử hòa tan (ví dụ, CTLA-4-Ig hoặc TIM-3-Ig), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể gắn kết với PD-L1, PD-L2 hoặc CTLA4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng kết hợp với kháng thể kháng-CTLA-4, ví dụ, ipilimumab, ví dụ, để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được chọn từ: u ác tính, ví dụ, u ác tính di căn; ung thư phổi, ví dụ, ung phổi không tế bào nhỏ; hoặc ung thư tuyến tiền liệt). Các kháng thể kháng-CTLA4 điển hình bao gồm Tremelimumab (kháng thể đơn dòng IgG2 sẵn có từ Pfizer, đã biết trước đây như ticilimumab, CP-675,206); và Ipilimumab (kháng thể CTLA-4, cũng đã biết như MDX-010, CAS No. 477202-00-9). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng sau khi điều trị, ví dụ, sau khi điều trị u ác tính, bằng kháng thể kháng-CTLA4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib). Liều lượng điển hiefn mà có thể được sử dụng bao gồm lượng phân tử kháng thể kháng PD-1 ở khoảng 1 đến 10mg/kg, ví dụ, 3mg/kg, và liều lượng của kháng thể kháng-CTLA-4, ví dụ, ipilimumab, ở khoảng 3mg/kg.

Phân tử ức chế miễn dịch, ví dụ, PD-1 và LAG-3, có thể điều hòa, ví dụ, điều hòa hiệp đồng, chức năng tế bào T để thúc đẩy trốn miễn dịch khối u. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-LAG-3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-TIM-3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-LAG-3 và kháng thể kháng-TIM-3, hoặc mảnh gắn kết kháng

nguyên của nó. Các sự kết hợp kháng thể được trích dẫn ở đây có thể được dùng riêng biệt, ví dụ, như kháng thể tách biệt, hoặc được liên kết, ví dụ, như phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM (ví dụ, chất ức chế CEACAM-1, CEACAM-3, và/hoặc CEACAM-5), ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng- CEACAM-1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-5, ví dụ, phân tử kháng thể kháng kháng- CEACAM-5 . Theo một phương án, dùng kháng thể đặc hiệu kép mà chứa phân tử kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng-TIM-3 hoặc kháng thể kháng-LAG-3, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của kháng thể được trích dẫn ở đay được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn). Tính hiệu quả của các chế phẩm kết hợp nói trên có thể được kiểm tra ở các mẫu động vật đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, mẫu động vật để kiểm tra độ hiệu quả hiệp đồng về kháng-PD-1 và kháng-LAG-3 được mô tả, ví dụ, trong Woo *et al.* (2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27).

Theo một phương án, chất ức chế của CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5) là phân tử kháng thể kháng-CEACAM. Không mong muốn ràng buộc bởi lý thuyết, CEACAM-1 được mô tả là phối tử và đối tác của TIM-3 (xem ví dụ, WO 2014/022332). Hiệu quả hiệp đồng in vivo của chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-TIM-3 và kháng-CEACAM-1 được phát hiện trong mẫu ung thư mô ghép khác loại (*xem ví dụ*, WO 2014/022332). Khối u được tin để sử dụng CEACAM-1 hoặc CEACAM-5 để ức chế hệ miễn dịch, như được mô tả trong, ví dụ, Markel *et al. J Immunol.* 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. *J Immunol.* 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. *Immunology.* 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. *Mol Cancer Ther.* 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. *J Immunol.* 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. *PLoS One.* 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529. Do đó, các chất ức chế CEACAM có thể được sử dụng với các chất điều hòa miễn dịch khác được mô tả ở đây (ví dụ, các chất ức chế kháng-PD-1 hoặc kháng-TIM-3) để tăng cường phản ứng miễn dịch chống ung thư, ví dụ, u ác tính, ung thư phổi (ví dụ, NSCLC), ung thư bàng quang, ruột kết hoặc buồng trứng, hoặc các bệnh ung thư khác như được mô tả ở đây. Theo một phương

án, chất ức chế CEACAM là kháng thể kháng-CEACAM-1 như được mô tả trong WO 2010/125571, WO 2013/82366 và WO 2014/022332, ví dụ, kháng thể đơn dòng 34B1, 26H7, và 5F4 hoặc dạng tái tổ hợp của nó, như được mô tả trong, ví dụ, US 2004/0047858, US 7,132,255 và WO 99/52552. Theo phương án khác, kháng thể kháng-CEACAM là phân tử kháng thể kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5 như được mô tả trong, ví dụ, WO 2010/125571, WO 2013/054331 và US 2014/0271618.

Theo một số phương án, phân tử ức chế miễn dịch PD-1 và LAG-3 (ví dụ, phân tử kháng thể) được dùng kết hợp với nhau, ví dụ, để điều trị ung thư. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân có tiến triển (ví dụ, đã trải qua tăng trưởng khối u) trong suốt quá trình điều trị bằng chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể). Theo một số phương án, tiếp theo là phương pháp điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 và/hoặc phân tử kháng thể PD-L1, và phân tử ức chế miễn dịch LAG-3 (ví dụ, kháng thể) được thêm vào phương pháp điều trị.

Theo một số phương án, phân tử ức chế miễn dịch PD-1 và TIM-3 (ví dụ, phân tử kháng thể) được dùng kết hợp với nhau, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân có tiến triển (ví dụ, trải qua sự tăng trưởng khối u) trong suốt quá trình điều trị bằng chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể). Theo một số phương án, tiếp theo là phương pháp điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 và/hoặc phân tử kháng thể PD-L1, và phân tử ức chế miễn dịch TIM-3 (ví dụ, kháng thể) được thêm vào phương pháp điều trị.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng kết hợp với xytokin, ví dụ, intơlơkin-21, intơlơkin-2, intơlơkin-12, hoặc intơlơkin-15. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và xytokin được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc u ác tính).

Các chất điều hòa miễn dịch điển hình có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, afutuzumab (sẵn có từ Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomit (CC-5013, Revlimid®); thalidomit (Thalomid®), actimit (CC4047); và xytokin, ví dụ, IL-21 hoặc IRX-2 (hỗn hợp của các

xytokin của người bao gồm intơlơkin 1, intơlơkin 2, và interferon γ, CAS 951209-71-5, sẵn có từ IRX Therapeutics).

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với chất ức chế indoleamin-pyrol 2,3-dioxygenaza (IDO) (ví dụ, INCB24360) ở đối tượng mắc ung thư tiến triển hoặc di căn (ví dụ, bệnh nhân mắc ung thư di căn và NSCL tái phát).

Theo phương án khác, cho đối tượng dùng các phân tử kháng thể kháng PD-1 tiếp hợp với (ví dụ, trước, đồng thời hoặc sau) một hoặc nhiều trong số: cấy ghép tủy xương, điều trị xâm lấn tế bào T sử dụng chất hóa trị liệu chẳng hạn như, fludarabin, điều trị bức xạ bên ngoài (external-beam xạ trị - XRT), xyclophosphamit, và/hoặc kháng thể chẳng hạn như OKT3 hoặc CAMPATH. Theo một phương án, các phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng phương pháp điều trị xâm lấn tế bào B sau chẳng hạn như các chất phản ứng với CD20, ví dụ, Rituxan. Ví dụ, theo một phương án, các đối tượng có thể trải qua điều trị tiêu chuẩn với phương pháp hóa trị liệu liều cao sau đó chuyển ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Theo phương án nhất định, sau đó chuyển ghép, đối tượng nhận phân tử kháng thể kháng PD-1. Theo phương án bổ sung, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng trước hoặc sau phẫu thuật.

Ví dụ khác về chế phẩm kết hợp là kháng thể kháng-PD-1 kết hợp với decarbazin để điều trị u ác tính. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, sử dụng kết hợp chặn PD-1 và hóa trị liệu được tin rằng tạo điều kiện bằng sự chết tế bào, là hệ quả của hoạt tính gây độc tế bào của hầu hết các hợp chất hóa trị, có thể dẫn đến nồng độ kháng nguyên khối u tăng ở con đường trình diện kháng nguyên. Các phương pháp trị bệnh kết hợp khác có thể tạo ra hiệp đồng với chặn PD-1 qua gây chết tế bào là phóng xạ, phẫu thuật, và loại bỏ hoocmon. Mỗi giao thức này tạo ra nguồn kháng nguyên khối u trong vật chủ. Các chất ức chế sự hình thành mạch cũng có thể được kết hợp với chặn PD-1. Sự ức chế sự hình thành mạch dẫn đến chết tế bào ung thư mà có thể cung cấp kháng nguyên khối u cho con đường biểu hiện kháng nguyên vật chủ.

Kháng thể chặn PD-1 cũng có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép có thể được sử dụng để hướng đích hai kháng nguyên riêng biệt. Ví dụ các kháng thể đặc hiệu kép thụ thể kháng-Fc/kháng nguyên chống khối u (ví dụ, Her-2/neu) được sử dụng để hướng đích đại thực bào cho các điểm của khối u. Việc hướng đích này có thể hoạt hóa có hiệu quả hơn phản ứng đặc hiệu khối u. Nhánh tế bào

T của các phản ứng này được tăng cường bằng cách sử dụng chất chặn PD-1. Ngoài ra, kháng nguyên có thể được vận chuyển trực tiếp đến DC bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với kháng nguyên khối u và chất đánh dấu bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào đuôi gai.

Các khối u tránh sự giám sát miễn dịch vật chủ bởi lượng lớn các cơ chế. Nhiều cơ chế này có thể bị vượt qua bởi sự bất hoạt protein được biểu hiện bởi khối u và ức chế miễn dịch. Chúng bao gồm trong số TGF-beta (Kehrl, J. *et al.* (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), và Fas ligand (Hahne, M. *et al.* (1996) *Science* 274: 1363-1365). Các kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó với từng đơn vị này có thể được sử dụng kết hợp với kháng-PD-1 để chống lại hiệu ứng của chất ức chế miễn dịch và phản ứng miễn dịch khối u vật nhận bởi vật chủ.

Các kháng thể khác có thể được sử dụng để hoạt hóa đáp ứng miễn dịch vật chủ có thể được sử dụng kết hợp với kháng-PD-1. Các kháng thể này bao gồm các phân tử trên bề mặt tế bào đuôi gai mà hoạt hóa chứng năng DC và trình diện kháng nguyên. Kháng thể kháng-CD40 có khả năng thay thế có hiệu quả cho hoạt tính trợ giúp tế bào T (Ridge, J. *et al.* (1998) *Nature* 393: 474-478) và có thể được sử dụng tiếp hợp với kháng thể PD-1 (Ito, N. *et al.* (2000) I*mmunobiology* 201 (5) 527-40). Các kháng thể với phân tử đồng kích thích tế bào T chẳng hạn như CTLA-4 (ví dụ, Bằng sáng chế Mỹ số5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. *et al.* (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. *et al.* (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), và ICOS (Hutloff, A. *et al.* (1999) *Nature* 397: 262-266) cũng được đề xuất cho mức độ tăng của sự hoạt hóa tế bào T.

Tiêu chuẩn điển hình của điều trị chăm sóc được mô tả trong phần được đặt tên "Các chất điều trị kết hợp" dưới đây.

Trong tất cả các phương pháp được mô tả ở đây, chất chặn PD-1 có thể được kết hợp với các dạng khác của điều trị miễn dịch chẳng hạn như điều trị xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), hoặc điều trị kháng thể đặc hiệu kép, đề xuất để tăng cường sự trình diện của kháng nguyên khối u (*xem ví dụ*, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2:1121-1123).

Các phương pháp dùng phân tử kháng thể đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả dưới đây. Liều lượng tích hợp của các phân tử này được sử dụng tùy thuộc vào độ

tuổi và trọng lượng của đối tượng và dược chất cụ thể được dùng. Liều lượng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều khoảng 1mg/kg, khoảng 3mg/kg, hoặc 10mg/kg, khoảng 20mg/kg, khoảng 30mg/kg, hoặc khoảng 40mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều khoảng 1-3 mg/kg, hoặc khoảng 3-10mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều khoảng 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15, hoặc 5-20mg/kg. Lịch dùng thuốc có thể biến đổi từ ví dụ, một lần một tuần đến 2, 3, hoặc 4 tuần một lần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg mỗi tuần.

Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng trong các dạng không tiếp hợp hoặc tiếp hợp với chất thứ hai, ví dụ, dược chất gây độc tế bào, đồng vị phóng xạ, hoặc protein, ví dụ, độc tố protein hoặc protein virus. Phương pháp này bao gồm: cho đối tượng cần điều trị dùng phân tử kháng thể, riêng lẻ hoặc tiếp hợp với dược chất gây độc tế bào. Các phân tử kháng thể có thể được dùng để vận chuyển hàng loạt chất trị bệnh, ví dụ, gốc gây độc tế bào, ví dụ, dược chất trị bệnh, đồng vị phóng xạ, phân tử thực vật, nấm, hoặc gốc vi khuẩn, hoặc các protein sinh học (ví dụ, độc tố protein) hoặc các hạt (ví dụ, hạt của virut tái tổ hợp, ví dụ; qua protein bao phủ virut), hoặc hỗn hợp của chúng.

Liệu pháp kết hợp bổ sung

Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng kết hợp với các trị liệu khác. Ví dụ, trị liệu kết hợp có thể bao gồm dược phẩm theo sáng chế đồng bào chế với, và/hoặc đồng sử dụng với, một hoặc nhiều chất trị bệnh bổ sung khác, ví dụ, một hoặc nhiều chất chống ung thư, chất gây độc tế bào hoặc kìm tế bào, điều trị hoocmon, vắc-xin, và/hoặc các chất trị bệnh miễn dịch khác. Theo phương án khác, phân tử kháng thể được dùng kết hợp với phương thức điều trị bệnh khác, bao gồm phẫu thuật, phóng xạ, phẫu thuật lạnh, và/hoặc liệu pháp nhiệt. Các trị liệu kết hợp này có thể thuận tiện sử dụng liều lượng thấp hơn của các chất trị bệnh được dùng, do đó tránh được các độc tính có khả năng hoặc biến chứng có liên quan đến các trị liệu đơn khác nhau.

Thuật ngữ "kết hợp với," không có ý định bao hàm phép trị liệu hoặc chất điều trị được dùng ở cùng thời điểm và/hoặc được bào chế để vận chuyển cùng nhau, mặc dù các phương pháp vận chuyển này nằm trong giới hạn được mô tả ở đây. Các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng đồng thời với, trước, hoặc liên tiếp, một hoặc nhiều trị liệu bổ sung hoặc chất trị bệnh khác. Phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất khác hoặc phương thức trị bệnh có thể được dùng theo thứ tự bất kỳ. Thông thường, mỗi chất sẽ được dùng ở liều và/hoặc theo lịch trình thời gian xác định cho chất đó. Chất trị bệnh bổ sung sẽ được đánh giá cao trong tương lai, được sử dụng trong chế phẩm kết hợp này cùng nhau trong dược phẩm đơn hoặc được dùng tách biệt trong các dược phẩm khác nhau. Thông thường, các chất trị bệnh bổ sung được trông đợi sử dụng trong chế phẩm kết hợp được dùng ở mức độ không vượt quá mức độ được sử dụng riêng lẻ. Theo một số phương án, mức độ được dùng trong chế phẩm kết hợp thấp hơn mức độ được dùng riêng lẻ.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng-PD-1 được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế khác của PD-1, PD-L1 và/hoặc PD-L2 đã biết trong lĩnh vực này. Chất đối kháng có thể là kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn kết miễn dịch, protein dung hợp, hoặc oligopeptit. Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 khác được chọn từ MDX-1106, Merck 3475 hoặc CT-011. Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là chất gắn kết miễn dịch (ví dụ, chất gắn kết miễn dịch bao gồm phần gắn kết ngoại bào hoặc PD-1 của PD-Ll hoặc PD-L2 được dung hợp vào vùng cố định (ví dụ, vùng Fc của trình tự globulin miễn dịch). Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là AMP-224. Theo một số phương án, chất ức chế PD-Ll là kháng thể kháng-PD-Ll. Theo một số phương án, chất đối kháng gắn kết kháng-PD-Ll được chọn từ YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, hoặc MDX-1105. MDX-1105, cũng được biết là BMS-936559, là kháng thể kháng-PD-Ll được mô tả trong WO2007/005874. Kháng thể YW243.55.S70 (trình tự vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được thể hiện lần lượt trong SEQ ID No. 20 và 21) là kháng-PD-Ll được mô tả trong WO 2010/077634.

MDX-1106, cũng đã biết là MDX-1106-04, ONO-4538 hoặc BMS-936558, là kháng thể kháng-PD-1 được mô tả WO2006/121168. Merck 3745, cũng được biết là MK-3475 hoặc SCH-900475, là kháng thể kháng-PD-1 được mô tả trong WO2009/114335. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) là kháng thể đơn dòng IgG1k được

làm giống như của người mà gắn kết với PD-1. Pidilizumab và kháng thể đơn dòng kháng-PD-1 được làm giống như của người được mô tả trong WO2009/101611. Theo phương án khác, kháng thể kháng-PD-1 là pembrolizumab. Pembrolizumab (Trade name Keytruda formerly lambrolizumab-cũng được biết là MK-3475) được bộc lộ, ví dụ, trong Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; ví dụ, được bộc lộ trong WO2010/027827 và WO2011/066342), là thụ thể hòa tan dung hợp PD-L2 Fc mà chặn tương tác giữa PD-1 và B7-H1. Các kháng thể kháng-PD-1 khác bao gồm AMP 514 (Amplimmune), cùng các kháng thể khác, ví dụ, kháng thể kháng-PD-1 được mô tả trong US 8,609,089, US 2010028330, và/hoặc US 20120114649.

Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 khác là MDX-1106. Các tên khác đối với MDX- 1106 bao gồm MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 hoặc Nivolumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 là Nivolumab (CAS Registry Number: 946414-94-4). Nivolumab (cũng được đề cập đến là BMS-936558 hoặc MDX1106; Bristol-Myers Squibb) là kháng thể đơn dòng IgG4 của người đầy đủ chặn đặc hiệu PD-1. Nivolumab (clone 5C4) và các kháng thể đơn dòng của người khác mà gắn kết đặc hiệu với PD-1 được bộc lộ trong US 8,008,449 và WO2006/121168. Lambrolizumab (cũng được dùng để chỉ là pembrolizumab hoặc MK03475; Merck) là kháng thể đơn dòng IgG4 được làm giống như của người gắn kết với PD-1. Pembrolizumab và các kháng thể kháng-PD-1 được làm như của người khác được bộc lộ trong US 8,354,509 và WO2009/114335. MDPL3280A (Genentech / Roche) là kháng thể đơn dòng IgG1 tối ưu hóa Fc của người gắn kết với PD-L1. MDPL3280A và các kháng thể đơn dòng của người khác PD-L1 được bộc lộ trong Bằng sáng chế Mỹ số: 7,943,743 và Công bố đơn Mỹ số: 20120039906. Các chất gắn kết kháng-PD-L1 bao gồm YW243.55.S70 (vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mô tả trong SEQ ID NO 20 và 21 trong WO2010/077634) và MDX-1105 (cũng được đề cập đến là BMS-936559, và, ví dụ, chất gắn kết kháng-PD-L1 được bộc lộ trong WO2007/005874).

Liệu pháp ung thư

Các chế phẩm kết hợp điển hình của phân tử kháng thể kháng PD-1 (riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất kích thích khác) và tiêu chuẩn chăm sóc cho bệnh ung thư, bao gồm ít nhất là sau đây.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng kết hợp với tiêu chuẩn chất hóa trị liệu chăm sóc ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomycin sulfate (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), tiêm busulfan (Busulfex®), capexitabin (Xeloda®), N4-pentoxycacbonyl-5-deoxy-5-floxytidin, cacboplatin (Paraplatin®), carmustin (BiCNU®), clorambuxin (Leukeran®), xisplatin (Platinol®), cladribin (Leustatin®), xyclophosphamit (Cytoxan® hoặc Neosar®), xytarabin, xytosin arabinosit (Cytosar-U®), tiêm xytarabin liposom (DepoCyt®), dacarbazin (DTIC-Dome®), dactinomyxin (Actinomycin D, Cosmegan), daunorubixin hydroclorua (Cerubidine®), tiêm daunorubixin xitrat liposom (DaunoXome®), dexamethason, doxetaxel (Taxotere®), doxorubixin hydroclorua (Adriamycin®, Rubex®), etoposit (Vepesid®), fludarabin phosphat (Fludara®), 5-floracil (Adrucil®, Efudex®), flutamit (Eulexin®), tezacitibin, Gemcitabin (diflodeoxyxitidin), hydroxyurea (Hydrea®), Idarubixin (Idamycin®), ifosfamit (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginaza (ELSPAR®), leucovorin canxi, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurin (Purinethol®), metotrexat (Folex®), mitoxantron (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 có cấy ghép carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrate (Nolvadex®), teniposit (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamin (Tirazone®), topotecan hydroclorua để tiêm (Hycamptin®), vinblastin (Velban®), vincristin (Oncovin®), vinorelbin (Navelbine®), Ibrutinib, idelalisib, và brentuximab vedotin.

Các chất tạo alkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn, nitơ hạt cải, dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitosourea và triazen): uraxi hạt cải (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demetyldopan®, Desmetyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), chlormethine (Mustargen®), xyclophosphamit (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamit (Mitoxana®), melphalan (Alkeran®), Chlorambucil (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietylenemelamine (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietylenthiophosphoramin,

Temozolomit (Temodar®), thiotep (Thioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustin (BiCNU®), lomustin (CeeNU®), streptozocin (Zanosar®), và Dacarbazine (DTIC-Dome®). Các chất tạo alkyl điển hình bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn, Oxaliplatin (Eloxatin®); Temozolomit (Temodar® và Temodal®); Dactinomyxin (cũng được biết là actinomyxin-D, Cosmegen®); Melphalan (cũng được biết là L-PAM, L-sarcolysin, và phenylalanin mustard, Alkeran®); Altretamine (cũng được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Carmustin (BiCNU®); Bendamustin (Treanda®); Busulfan (Busulfex® và Myleran®); Cacboplatin (Paraplatin®); Lomustin (cũng được biết là CCNU, CeeNU®); Cisplatin (cũng được biết là CDDP, Platinol® và Platinol®-AQ); Chlorambucil (Leukeran®); Xyclophosphamit (Cytoxan® và Neosar®); Dacarbazin (cũng được biết là DTIC, DIC và imidazol cacboxamit, DTIC-Dome®); Altretamin (cũng được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Ifosfamit (Ifex®); Prednumustin; Procarbazin (Matulane®); Mechlorethamin (cũng được biết là nitơ hạt cải, mustin và mecloetamin hydroclorua, Mustargen®); Streptozoxin (Zanosar®); Thiotepa (cũng được biết là thiophosphoamide, TESPA và TSPA, Thioplex®); Xyclophosphamit (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); và Bendamustin HCl (Treanda®).

Chất chống u bướu điển hình bao gồm, ví dụ, doxorubixin (Adriamycin® và Rubex®); bleomyxin (lenoxane®); daunorubixin (dauorubixin hydroclorua, daunomxin, và rubidomyxin hydroclorua, Cerubidine®); daunorubixin liposomal (daunorubixin xitrat liposom, DaunoXome®); mitoxantron (DHAD, Novantrone®); epirubixin (Ellence™); idarubixin (Idamycin®, Idamycin PFS®); mitomyxin C (Mutamycin®); geldanamyxin; herbimyxin; ravidomyxin; và desaxetylravidomyxin.

Alkaloid vinca điển hình mà có thể được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinorelbin tartrat (Navelbine®), Vincristin (Oncovin®), và Vindesin (Eldisine®)); vinblastin (cũng được biết là vinblastin sulfat, vincaleukoblastin và VLB, Alkaban-AQ® và Velban®); và vinorelbin (Navelbine®).

Các chất ức chế proteasom điển hình có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ,

phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), bao gồm, nhưng không giới hạn ở , bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (*S*)-4-metyl-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-metyl-1-((*R*)-2-metyloxiran-2-yl)-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-2-((*S*)-2-(2-morpholinoaxetamido)-4-phenylbutanamido)-pentanamit); marizomib (NPI-0052); ixazomib xitrat (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); và *O*-metyl-*N*-[(2-metyl-5-thiazolyl)cacbonyl]-L-seryl-*O*-metyl-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-metyl-2-oxiranyl]-2-oxo-1-(phenylmetyl)ethyl]- L-serinamit (ONX-0912).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (RTK)). Chất ức chế tyrosin kinaza điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng biểu bì (EGF) (ví dụ, chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor thụ thể - EGFR)), chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF) (ví dụ, chất ức chế thụ thể của nhân tổ tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) (ví dụ, chất ức chế VEGFR-1, chất ức chế VEGFR-2, chất ức chế VEGFR-3)), chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet derived growth factor - PDGF) (ví dụ, chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR) (ví dụ, chất ức chế PDGFR-ß)), chất ức chế RAF-1, chất ức chế KIT và chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất chống ung thư được sử dụng kết hợp với chất ức chế nhím được chọn từ nhóm bao gồm: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), xediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toxeranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), xetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamixin (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactat (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992

(TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951(tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), brivanib alaninat (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), xediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, motesanib diphosphat (AMG-706), MP-470, OSI-930, Pazopanib Hydroclorua, PD173074, Sorafenib Tosylate(Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Các chất ức chế tyrosin kinaza chọn lọc được chọn từ sunitinib, erlotinib, gefitinib, hoặc sorafenib.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng mạch máu nội mô (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), bao gồm nhưng không giới hạn ở, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); Brivanib alaninat (BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-flo-2-metyl-1*H*-indol-5-yloxy)-5-metylpyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); Sunitinib malat (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Vatalanib dihydroclorua (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® hoặc AZD6474); Motesanib diphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihydro-3,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmetyl)amino]-3-pyridinecacboxamit, được mô tả trong Công bố PCT số WO 02/066470); axit dovitinib dilactic (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetylethyl)-2-oxazolyl]metyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecacboxamit (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-

amino-1-((4-((3-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)metyl)piperidin-3-ol (BMS690514); *N*-(3,4-diclo-2-flophenyl)-6-metoxy-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahydro-2-metylxyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]metoxy]- 4-quinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metyl-3-[[1-metyl-6-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-*N*-[3-(triflometyl)phenyl]-benzamit (BHG712, CAS 940310-85-0); và Aflibercept (Eylea®).

Các kháng thể kháng-VEGF điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng gắn kết cùng epitop như kháng thể kháng-VEGF đơn dòng A4.6.1 được sản xuất bởi hybridoma ATCC HB 10709; kháng thể đơn dòng kháng-VEGF được làm như của người tái tổ hợp được tạo ra theo Presta *et al.* (1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599. Theo một phương án, kháng thể kháng-VEGF là Bevacizumab (BV), cũng được biết là rhuMAb VEGF hoặc AVASTIN®. Nó chứa các vùng khung IgGl của người đột biến và vùng xác định bổ thể gắn kết kháng nguyên từ kháng thể đơn dòng kháng-hVEGF của chuột A.4.6.1 mà chặn gắn kết của VEGF của người với thụ thể của nó. Bevacizumab và các phân tử kháng thể kháng-VEGF được làm như của người khác được mô tả trong Bằng sang chế Mỹ số 6,884,879 cấp ngày 26-02-2005. Các kháng thể khác bao gồm các kháng thể chuỗi G6 hoặc B20 (ví dụ, G6-31, B20-4.1), như được mô tả trong Công bố PCT số WO2005/012359, Công bố PCT số WO2005/044853, nội dung của các đơn sáng chế này được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo. Đối với các kháng thể khác xem Bằng sáng chế Mỹ số. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, W098/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, Công bố đơn sáng chế Mỹ số. 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, và 20050112126; và Popkov *et al, Journal of Immunological Methods* 288: 149-164 (2004). Các kháng thể khác bao gồm các kháng thể gắn kết với epitop chức năng trên VEGF của người chứa các gốc F17, Ml 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191 , Kl 01, El 03, và C104 hoặc, thay vào đó chứa các gốc F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 và Q89.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với chất ức chế PI3K. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là chất ức chế của các đồng phân delta và gamma của PI3K. Các chất ức chế PI3K điển hình mà có thể được sử dụng trong chế phẩm kết hợp được mô tả trong, ví dụ, WO

2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, và chất ức chế PI3K kép (ví dụ, Novartis BEZ235).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với chất ức chế mTOR, ví dụ, một hoặc nhiều chất ức chế mTOR được chọn từ một hoặc nhiều trong số rapamyxin, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502, hoặc PKI-587. ridaforolimus (thông thường được biết là deferolimus, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihydroxy-19,30-dimetoxy-15,17,21,23, 29,35-hexametyl-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatrixyclo[30.3.1.$0^{4,9}$] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-metoxyxyclohexyl dimetylphosphinat, cũng được biết là AP23573 và MK8669, và được mô tả trong Công bố PCT số WO 03/064383); everolimus (Afinitor® hoặc RAD001); rapamyxin (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-metoxyphenyl)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hydroxyetoxy)xyclohexyl]-6-(6-metoxy-3-pyridinyl)-4-metyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (PF04691502, CAS 1013101-36-4); và N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-phenyl-4*H*-1-benzopyran-2-yl)morpholinium-4-yl]metoxy]butyl]-L-arginylglycyl-L-α-aspartylL-serin- (SEQ ID NO: 237), muối nội (SF1126, CAS 936487-67-1), và XL765.

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với chất ức chế MEK. Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của

kháng thể kháng-PD-1 và chất ức chế MEK được sử dụng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp được chọn từ u ác tính, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u máu ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào thận. Theo phương án nhất định, bệnh ung thư chứa đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600E), kiểu dại BRAF, kiểu dại KRAS hoặc đột biến hoạt hóa KRAS. Bệnh ung thư có thể ở giai đoạn đầu, giữa hoặc cuối. Chất ức chế MEK bất kỳ có thể được sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ARRY-142886, G02442104 (cũng được biết là GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (cũng được biết là AZD-6244 hoặc selumetinib), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Metanon, [3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]phenyl][3- hydroxy-3-(25)-2-piperidinyl- 1 -azetidinyl]-), G-38963, G02443714 (cũng được biết là AS703206), hoặc muối hoặt solvat dược dụng của nó. Các ví dụ bổ sung của chất ức chế MEK được bộc lộ trong WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 và WO 2009/085983,.

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

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), kết hợp với paclitaxel hoặc chất paclitaxel, ví dụ, TAXOL®, paclitaxel gắn protein (ví dụ, ABRAXANE®). Các chất paclitaxel điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, paclitaxel gắn albumin hạt nano (ABRAXANE, được bán bởi Abraxis Bioscience), paclitaxel gắn axit docosahexaenoic (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, được bán bởi Protarga), paclitaxel gắn polyglutamat (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, được bán bởi Cell Therapeutic), tiền dược chất hoạt hóa khối u (TAP), ANG105 (Angiopep-2 gắn với ba phân tử paclitaxel, được bán bởi ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel gắn với peptit nhận biết erbB2 EC-1;

see Li *et al., Biopolymers* (2007) 87:225-230), và paclitaxel tiếp hợp glucoza (ví dụ, 2'-paclitaxel metyl 2-glucopyranosyl sucxinat, *xem* Liu *et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-620).

Liệu pháp xạ trị được dùng qua một trong các phương pháp, hoặc kết hợp các phương pháp, bao gồm không giới hạn ở liệu pháp chùm bức xạ ngoài, xạ trị trong, xạ trị cấy ghép, xạ phẫu tiếp xúc, xạ trị hệ thống, xạ trị và liệu pháp phóng xạ kẽ tạm thời hoặc lâu dài. Thuật ngữa "liệu pháp phóng xạ," dùng để chỉ xạ trị được chuyển từ nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ giới hạn không gian được ghép vào cơ thể tại hoặc gần khối u hoặc điểm bệnh mô tăng sinh. Thuật ngữ được dự dịnh không giới hạn bao gồm phơi nhiễm các đồng vị có hoạt tính phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu). Nguồn phóng xạ phù hợp để sử dụng làm chất điều hòa tế bào theo sáng chế bao gồm các chất rắn và chất lỏng. Theo con đường của ví dụ không giới hạn, nguồn phóng xạ có thể là hạt nhân phóng xạ, chẳng hạn như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn rắn, I-125 làm nguồn rắn, hoặc hạt nhân phóng xạ khác mà phát xạ hạt photon, hạt beta, gamma, hoặc quang trị liệu khác. Nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ cũng có thể là chất lỏng có nguồn gốc từ dung dịch hạt nhân phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc dung dịch có hoạt tính phóng xạ có thể dudojc sản xuất bằng cách sử dụng huyền phù đặc của dịch lỏng thích hợp chưa các hạt nhỏ của hạt nhân phóng xạ rắn, chẳng hạn như Au-198, Y-90. Hơn thế nữa, hạt nhân phóng xạ có thể được biểu hiện ở dạng gel hoặc vi cầu có hoạt tính phóng xạ.

Phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều các phương thức có sẵn để điều trị ung thư, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: phẫu thuật; xạ trị (ví dụ, trị liệu bằng chùm tia bên ngoài bao gồm xạ trị bảo giác, ba chiều tại đó trường phóng xạ được thiết kế, phóng xạ (ví dụ, phóng xạ trực tiếp vào mục tiêu hoặc cơ quan được lựa chọn trước), hoặc phóng xạ tập trung). Phóng xạ tập trung có thể được chọn từ nhóm bao gồm xạ phẫu tiếp xúc, xạ phẫu tiếp xúc phân đoạn, và xạ trị biến đổi cường độ. Phóng xạ tập trung có thể có nguồn phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm chùm hạt (proton), cobalt-60 (photon), và chất gia tốc tuyến tính (tia x), ví dụ, như được mô tả trong WO 2012/177624.

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với kháng thể chống thụ thể tương tự globulin miễn dịch gây chết tế bào (cũng dùng để chỉ ở đây là "kháng thể kháng-KIR"), kháng thể pan-KIR, kháng thể kháng-NKG2D, và kháng thể kháng-MICA. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng-KIR, kháng thể pan-KIR, hoặc kháng thể kháng-NKG2D được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn, ví dụ, khối u rắn tiến triển).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với điều trị miễn dịch tế bào (ví dụ, Provenge (ví dụ, Sipuleucel)), và tùy ý kết hợp xyclophosphamit. Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1, Provenge và/hoặc xyclophosphamit được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tiến triển).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với vắc-xin, ví dụ, vắc-xin ung thư thận tế bào đuôi gai (DC-RCC). Theo phương án nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1 và vắc-xin DC-RCC được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, ung thư thận, ví dụ, ung thư tế bào thận di căn (RCC) hoặc ung thư biểu mô tế bào sáng ở thận (CCRCC)).

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với hóa trị liệu, và/hoặc điều trị miễn dịch. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng để điều trị u tủy, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều trong số: hóa trị liệu hoặc các chất chống ung thư khác (ví dụ, chất tương tự thalidomit, ví dụ, lenalidomit), kháng thể kháng-TIM-3, tế bào đuôi gai xung kháng nguyên khối u, dung hợp (ví dụ, dung hợp điện tích) của các tế bào khối u và tế bào đuôi gai, hoặc tiêm chủng bằng idiotyp của globulin miễn dịch được sản xuất

bởi các tế bào plasma ác tính. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng-TIM-3 để điều trị u tủy, ví dụ, đa u tủy.

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

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), được sử dụng để điều trị ung thư thận, ví dụ, caxinom tế bào thận (renal cell carcinoma -RCC) (ví dụ, caxinom tế bào thận tế bào sáng (clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) hoặc RCC di căn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chiến lược dựa vào miễn dịch (ví dụ, interlokin-2 hoặc interferon-α), chất hướng đích (ví dụ, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng đối với VEGF); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib; chất ức chế ARNi) , hoặc chất ức chế chất dẫn truyền sinh học xuôi dòng của sự truyền tín hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế đích động vật có vú của rapamyxin (mTOR), ví dụ, everolimus và temsirolimus.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư tụy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu, ví dụ, paclitaxel hoặc chất paclitaxel (ví dụ, chế phẩm paclitaxel chẳng hạn như TAXOL, chế phẩm paclitaxel hạt nano ổn định albumin (ví dụ, ABRAXANE) hoặc chế phẩm paclitaxel liposom); gemxitabin (ví dụ, gemxitabin riêng lẻ hoặc kết hợp với AXP107-11); các chất hóa trị liệu khác chẳng hạn như oxaliplatin, 5-fluorouraxil, capexitabin, rubitecan, epirubixin hydroclorua, NC-6004, cisplatin, docetaxel (ví dụ, TAXOTERE), mitomyxin C, ifosfamit; interferon; chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); chất ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab); chất ức chế kinaza kép (ví dụ, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, AV-951, brivanib); liệu pháp miễn

dịch phóng xạ (ví dụ, XR303); vacxin phòng ung thư (ví dụ, GVAX, survivin peptit); chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib); chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479, MK-0646); chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus); chất ức chế IL-6 (ví dụ, CNTO 328); chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, P276-00, UCN-01); hợp chất định hướng chuyển hóa năng lượng thay đổi (Altered Energy Metabolism-Directed - AEMD) (ví dụ, CPI-613); chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat); chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, conatumumab); chất ức chế MEK (ví dụ, AS703026, selumetinib, GSK1120212); chất ức chế Raf/MEK đôi kinaza (ví dụ, RO5126766); chất ức chế truyền tín hiệu Notch (ví dụ, MK0752); protein dung hợp kháng thể - kháng thể đơn dòng (ví dụ, L19IL2); curcumin; chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090); rIL-2;, denileukin diftitox; chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, irinotecan, PEP02); statin (ví dụ, simvastatin); chất ức chế yếu tố VIIa (ví dụ, PCI-27483); chất ức chế AKT (ví dụ, RX-0201); tiền dược chất hoạt hóa giảm oxy huyết (ví dụ, TH-302); metformin hydroclorua, chất ức chế gama-secretaza (ví dụ, RO4929097); chất ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP); độc tố miễn dịch (ví dụ, HuC242-DM4); chất ức chế PARP (ví dụ, KU-0059436, veliparib); chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, CP-675,206, ipilimumab); liệu pháp AdV-tk; chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib (Velcade), NPI-0052); thiazolidindion (ví dụ, pioglitazon); NPC-1C; chất ức chế Aurora kinaza (ví dụ, R763/AS703569), chất ức chế CTGF (ví dụ, FG-3019); siG12D LODER; và liệu pháp phóng xạ (ví dụ, liệu pháp xạ trị theo hình ảnh, phóng xạ stereotactic, liệu pháp proton), phẫu thuật, và tổ hợp của chúng. Theo phương án nhất định, tổ hợp của paclitaxel hoặc chất paclitaxel, và gemxitabin có thể được sử dụng với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu, ví dụ, etoposit, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, irinotecan, topotecan, gemxitabin, SN-38 liposom, bendamustin, temozolomit, belotecan, NK012, FR901228, flavopiridol); chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib); chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, vandetanib); vacxin phòng ung thư (ví dụ, GVAX); chất ức chế

Bcl-2 (ví dụ, oblimersen natri, ABT-263); chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel hoặc chất paclitaxel; docetaxel; chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479); chất ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102, MK-0646); cloquin; chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237); liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, TF2); chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090); chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus); kháng thể hai đặc hiệu Ep-CAM-/CD3 (ví dụ, MT110); chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945); chất ức chế HDAC (ví dụ, belinostat); chất đối kháng SMO (ví dụ, BMS 833923); peptit vacxin phòng ung thư, và liệu pháp phóng xạ (ví dụ, liệu pháp phóng xạ điều biến cường độ (intensity-modulated radiation therapy - IMRT), xạ trị thiếu phân đoạn, liệu pháp phóng xạ được hướng giảm oxy huyết), phẫu thuật, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu, ví dụ, vinorelbin, cisplatin, docetaxel, pemetrexed dinatri, etoposit, gemxitabin, carboplatin, SN-38 liposom, TLK286, temozolomit, topotecan, pemetrexed dinatri, azaxitidin, irinotecan, tegafur-gimeracil-oteracil kali, sapaxitabin); chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), chất ức chế MET (ví dụ, PF-02341066, ARQ 197), chất ức chế PI3K kinaza (ví dụ, XL147, GDC-0941), chất ức chế Raf/MEK đôi kinaza (ví dụ, RO5126766), chất ức chế PI3K/mTOR đôi kinaza (ví dụ, XL765), chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), chất ức chế đôi (ví dụ, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184,mgCD265, BMS-690514, R935788), chất ức chế VEGF (ví dụ, endostar, endostatin, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacxin phòng ung thư (ví dụ, vacxin liposom BLP25, GVAX, protein L523S biểu hiện ADN tái tổ hợp và adenovirut), chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, oblimersen natri), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel hoặc chất paclitaxel, docetaxel, chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hydroxycloquin, chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin,

STA-9090, AUY922, XL888), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), kháng thể hai đặc hiệu Ep-CAM-/CD3 (ví dụ, MT110), chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), chất ức chế HDAC (ví dụ, MS 275, LBH589, vorinostat, axit valproic, FR901228), chất ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexat), retinoit (ví dụ, bexaroten, tretinoin), tiếp hợp kháng thể - dược chất (ví dụ, SGN-15), bisphosphonat (ví dụ, axit zoledronic), vacxin phòng ung thư (ví dụ, belagenpumatucel-L), heparin trọng lượng phân tử thấp (low molecular weight heparin - LMWH) (ví dụ, tinzaparin, enoxaparin), GSK1572932A, melatonin, talactoferin, dimesna, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, amrubixin, etoposit, karenitexin), nelfinavir, cilengitide, chất ức chế ErbB3 (ví dụ, MM-121, U3-1287), chất ức chế survivin (ví dụ, YM155, LY2181308), eribulin mesylat, chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib), pegfilgrastim, chất ức chế kinaza tương tự polo 1 (ví dụ, BI 6727), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), thể tiếp hợp CNGRC peptit (SEQ ID NO: 225)-TNF anpha, dicloaxetat (DCA), chất ức chế HGF (ví dụ, SCH 900105), SAR240550, chất chủ vận PPAR-gama (ví dụ, CS-7017), chất ức chế gama-secretaza (ví dụ, RO4929097), liệu pháp biểu sinh (ví dụ, 5-azaxitidin), nitroglyxerin, chất ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), cholesterol-Fus1, chất chống tubulin (ví dụ, E7389), chất ức chế farnesyl-OH-transferaza (ví dụ, lonafarnib), độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, chất phá vỡ mạch máu (ví dụ, AVE8062), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucan, NGR-hTNF, EMD 521873, chất ức chế MEK (ví dụ, GSK1120212), chất tương tự epothilon (ví dụ, ixabepilon), chất ức chế kinesin tạo thoi phân bào (ví dụ, 4SC-205), chất hướng đích telomere hướng đích (ví dụ, KML-001), chất con đường P70 (ví dụ, LY2584702), chất ức chế AKT (ví dụ, MK-2206), chất ức chế sự tạo mạch (ví dụ, lenalidomit), chất ức chế sự truyền tín hiệu Notch (ví dụ, OMP-21M18), liệu pháp phóng xạ, phẫu thuật, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ovarian ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, paclitaxel hoặc chất paclitaxel; docetaxel; carboplatin; gemxitabin; doxorubicin; topotecan; cisplatin; irinotecan, TLK286, ifosfamit, olaparib, oxaliplatin, melphalan, pemetrexed dinatri, SJG-136, xyclophosphamit, etoposit, dexitabin); chất đối kháng ghrelin (ví dụ,

AEZS-130), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, APC8024, oregovomab, OPT-821), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), chất ức chế đôi (ví dụ, E7080), chất ức chế multikinaza (ví dụ, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), chất ức chế PDGFR (ví dụ, IMC-3G3), paclitaxel, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, karenitexin, Irinotecan), chất ức chế HDAC (ví dụ, valproat, vorinostat), chất ức chế thụ thể folat (ví dụ, farletuzumab), chất ức chế angiopoietin (ví dụ, AMG 386), chất tương tự epothilon (ví dụ, ixabepilone), chất ức chế proteasom (ví dụ, carfilzomib), chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, OSI 906, AMG 479), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237, ENMD-2076), chất ức chế sự tạo mạch (ví dụ, lenalidomit), chất ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexat), chất điều trị bệnh miễn dịch phóng xạ (ví dụ, Hu3S193), statin (ví dụ, lovastatin), chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, NKTR-102), vacxin phòng ung thư (ví dụ, vacxin peptit dài tổng hợp p53, vacxin OC-DC tự rụng), chất ức chế mTOR (ví dụ, temsirolimus, everolimus), chất ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib), chất đối kháng thụ thể ET-A (ví dụ, ZD4054), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), chất ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102), EGEN-001, chất ức chế kinaza tương tự polo 1 (ví dụ, BI 6727), chất ức chế gama-secretaza (ví dụ, RO4929097), chất ức chế Wee-1 (ví dụ, MK-1775), chất chống tubulin (ví dụ, vinorelbin, E7389), độc tố miễn dịch (ví dụ, denileukin diftitox), SB-485232, chất phá vỡ mạch máu (ví dụ, AVE8062), chất ức chế integrin (ví dụ, EMD 525797), chất ức chế kinesin tạo thoi phân bào (ví dụ, 4SC-205), revlimid, chất ức chế HER2 (ví dụ,mgAH22), chất ức chế ErrB3 (ví dụ, MM-121), liệu pháp phóng xạ; và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án minh họa, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), được sử dụng để điều trị u tủy, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chất hóa trị liệu hoặc các chất chống ung thư khác (ví dụ, các chất tương tự thalidomit, ví dụ, lenalidomit), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl):19-25), kháng thể kháng TIM-3 (Hallett, WHD *et al.* (2011) *J of American Society for Blood và Marrow Transplantation* 17(8):1133-145), tế bào phân nhánh mạch động kháng nguyên khối u, thể dung hợp (ví dụ, thể dung hợp điện tích) của tế bào khối u và tế bào phân nhánh, hoặc tiêm chủng bằng idiotyp globulin miễn

dịch được sản xuất bởi các tế bào máu ác tính (xem lại trong Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6):502-10).

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), được sử dụng để điều trị ung thư thận, ví dụ, caxinom tế bào thận (renal cell carcinoma-RCC) hoặc RCC di căn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chiến lược trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, intơlơkin-2 hoặc interferon-α), chất hướng đích (ví dụ, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng đối với VEGF, ví dụ, bevacizumab (Rini, B.I. *et al.* (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13):2137-2143)); chất ức chế VEGF tyrosin kinaza chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib (xem lại trong Pal. S.K. *et al.* (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99)); chất ức chế ARNi) , hoặc chất ức chế chất dẫn truyền sinh học xuôi dòng của sự truyền tín hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế đích động vật có vú của rapamyxin (mTOR), ví dụ, everolimus và temsirolimus (Hudes, G. *et al.* (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. *et al.* (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh bạch cầu cấp (chronic myelogenous leukemia - AML) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hóa trị liệu (ví dụ, cytarabin, hydroxyure, clofarabin, melphalan, thiotepa, fludarabin, busulfan, etoposit, cordycepin, pentostatin, capecitabin, azaxitidin, xyclophosphamit, cladribin, topotecan), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế đôi (ví dụ, dasatinib, bosutinib), chất ức chế multikinaza (ví dụ, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferon anpha, steroit, chất gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, omaxetaxin mepesucxinat), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, tế bào T tương tự Th1 nhớ CD4+ dị sinh /vi hạt-gắn kết kháng-CD3/kháng-CD28, tế bào giết cảm ứng xytokin (cytokine induced killer cells-CIK) tự rụng, AHN-12), chất hướng đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090, AUY922, XL888), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), chất đối kháng SMO (ví dụ, BMS 833923), chất ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP), chất ức chế JAK-2 (ví dụ,

INCB018424), Hydroxycloquin, retinoit (ví dụ, fenretinit), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất ức chế HDAC (ví dụ, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), chất ức chế aurora B kinaza (ví dụ, TAK-901), liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, kháng thể kháng CD33 được đánh dấu actini-225 HuM195), chất ức chế Hedgehog (ví dụ, PF-04449913), chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), KB004, vacxin phòng ung thư (ví dụ, AG858), ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, liệu pháp phóng xạ, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư máu mạn tính nguyên bào lympho (chronic lymphocytic leukemia - CLL) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, fludarabin, xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, chlorambuxil, bendamustin, chlorambuxil, busulfan, gemxitabin, melphalan, pentostatin, mitoxantron, 5-azaxytidin, pemetrexed dinatri), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), chất ức chế BTK (ví dụ, PCI-32765), chất ức chế multikinaza (ví dụ,mgCD265, RGB-286638), chất hướng đích CD-20 (ví dụ, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), chất hướng đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), prednisolon, darbepoetin anpha, lenalidomit, chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, ABT-263), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, tế bào T tương tự Th1 nhớ CD4+ dị sinh /vi hạt-gắn kết kháng-CD3/kháng-CD28, tế bào giết cảm ứng xytokin (cytokine induced killer cells -CIK) tự rụng), chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, axit valproic, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), chất ức chế XIAP (ví dụ, AEG35156), chất hướng đích CD-74 (ví dụ, milatuzumab), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), AT-101, độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, kháng-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), chất hướng đích CD37 (ví dụ, TRU-016), liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, 131-tositumomab), hydroxycloquin, perifosin, chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), thalidomit, chất ức chế PI3K đenta (ví dụ, CAL-101), retinoit (ví dụ, fenretinit), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), plerixafor, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237, TAK-901), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), chất hướng đích CD-19 (ví dụ, MEDI-551, MOR208), chất ức chế MEK (ví dụ, ABT-348), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), tiền dược chất được hoạt hóa giảm oxy huyết (ví dụ, TH-302), paclitaxel

hoặc chất paclitaxel, chất ức chế HSP90, chất ức chế AKT (ví dụ, MK2206), HMG-CoA chất ức chế (ví dụ, simvastatin), GNKG186, liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư máu nguyên bào lympho cấp tính (acute lymphocytic leukemia - ALL) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, prednisolon, dexamethason, vincristin, asparaginaza, daunorubixin, xyclophosphamit, xytarabin, etoposit, thioguanin, mercaptopurin, clofarabin, anamyin liposom, busulfan, etoposit, capexitabin, dexitabin, azaxitidin, topotecan, temozolomit), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib)), chất hướng đích CD-20 (ví dụ, rituximab), chất hướng đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, STA-9090), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, rapamyxin), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), chất ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), methotrexat, asparaginaza, chất hướng đích CD-22 (ví dụ, epratuzumab, inotuzumab), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, tế bào giết cảm ứng xytokin tự rụng (cytokine induced killer cells-CIK), AHN-12), blinatumomab, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất hướng đích CD45 (ví dụ, BC8), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, DT2219ARL), chất ức chế HDAC (ví dụ, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel hoặc chất paclitaxel, chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib), EZN-2285, liệu pháp phóng xạ, steroit, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, hoặc tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh bạch cầu u tủy cấp tính (acute myeloid leukemia - AML) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, xytarabin, daunorubixin, idarubixin, clofarabin, dexitabin, vosaroxin, azaxitidin, clofarabin, ribavirin, CPX-351, treosulfan, elacytarabin, azaxitidin), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế multikinaza (ví dụ, midostaurin, SU

11248, quizartinib, sorafinib)), độc tố miễn dịch (ví dụ, gemtuzumab ozogamicin), DT388IL3 fusion protein, chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589), plerixafor, chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), chất ức chế HSP90 (ví dụ, STA-9090), retinoit (ví dụ, bexaroten, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, BI 811283), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), chất ức chế kinaza tương tự Polo (ví dụ, BI 6727), cenersen, CD45 chất hướng đích (ví dụ, BC8), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), LY573636-natri, ZRx-101, MLN4924, lenalidomit, liệu pháp miễn dịch (ví dụ, AHN-12), histamine dihydroclorua, liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh multiple myeloma (MM) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, melphalan, amifostin, xyclophosphamit, doxorubixin, clofarabin, bendamustin, fludarabin, adriamyxin, SyB L-0501), thalidomit, lenalidomit, dexamethason, prednison, pomalidomit, chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacxin phòng ung thư (ví dụ, GVAX), chất hướng đích CD-40 (ví dụ, SGN-40, CHIR-12.12), perifosin, axit zoledronic, liệu pháp miễn dịch (ví dụ, MAGE-A3, NY-ESO-1 , HuMax-CD38), chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidin, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, PD-0332991, dinaciclib), arsenic trioxit, CB3304, chất ức chế HSP90 (ví dụ, KW-2478), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất ức chế EGFR* (ví dụ, cetuximab), chất ức chế multikinaza (ví dụ, AT9283)), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), plerixafor, chất ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), IPH2101, atorvastatin, độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901), NPI-0052, liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, yttrium Y 90 ibritumomab tiuxetan), STAT3 chất ức chế (ví dụ, OPB-31121), MLN4924, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh

prostate ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu (ví dụ, docetaxel, carboplatin, fludarabin), abirateron, liệu pháp hormon (ví dụ, flutamit, bicalutamit, nilutamit, xyproteron axetat, ketoconazol, aminoglutethimit, abarelix, degarelix, leuprolit, goserelin, triptorelin, buserelin), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế kinaza đôi (ví dụ, lapatanib), chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib)), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), TAK-700, vacxin phòng ung thư (ví dụ, BPX-101, PEP223), lenalidomit, TOK-001, chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab), TRC105, chất ức chế aurora A kinaza (ví dụ, MLN8237), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), OGX-011, liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, HuJ591-GS), chất ức chế HDAC (ví dụ, *axit valproic,* SB939, LBH589), hydroxycloquin, chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), dovitinit lactat, diindolylmetan, efavirenz, OGX-427, genistein, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, liệu pháp phóng xạ, phẫu thuật, hoặc tổ hợp của chúng.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh HNSCC bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một một hoặc cả hai hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2010/029082) và cetuximab (ví dụ, Erbitux, được đưa ra thị trường bởi BMS). Theo một số phương án, liệu pháp này (ví dụ, hợp chất A8 hoặc hợp chất có liên quan đến A8) là chất điều biến PI3K, ví dụ, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, các chất điều biến có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, cetuximab), ví dụ, ức chế, EGFR. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính của PI3K hoặc EGFR tăng so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư dạ dày, ví dụ, ung thư dạ dày cao MSI và/hoặc ung thư dạ dày EBV+, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2010/029082). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A8 hoặc hợp chất có liên quan đến A8) là chất điều biến PI3K, ví dụ, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, ung thư này đã xác

định là có mức độ hoặc hoạt tính của PI3K cao so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh ung thư dạ dày, ví dụ, ung thư dạ dày không hoạt hóa MSI cao và/hoặc ung thư dạ dày không kích hoạt RNF43, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Hợp chất A28 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2010/101849). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A28 hoặc hợp chất có liên quan đến A28) là chất điều biến, ví dụ chất ức chế porcupin. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính của porcupin cao so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh u mô đệm đường tiêu hóa GI (GIST), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Hợp chất A16 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO1999/003854). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A16 hoặc hợp chất có liên quan đến A16) là chất điều biến, ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza. Theo một số phương án, ung thư này được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính của tyrosin kinaza cao so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh NSCLC, ví dụ, ung thư tế bào vảy hoặc ung thư biểu mô tuyến, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc cả hai hợp chất A17 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 7,767,675 và 8,420,645) và Hợp chất A23 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A17 hoặc hợp chất có liên quan đến A17) điều biến, ví dụ, ức chế, c-MET. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A23 hoặc hợp chất có liên quan đến A23) điều biến, ví dụ, ức chế, Alk. Theo một số phương án, ung thư này được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính cao của một hoặc cả

hai trong số c-MET hoặc Alk so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có đột biến ở EGFR.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh melanoma (ví dụ, u melanin NRAS) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc cả hai hợp chất A24 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong các patent Mỹ số 8,415,355 và 8,685,980) và Hợp chất A34 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A24 hoặc hợp chất có liên quan đến A24) điều biến, ví dụ, ức chế, một hoặc nhiều trong số JAK và CDK4/6. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A34 hoặc hợp chất có liên quan đến A34) điều biến, ví dụ, ức chế, MEK. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính cao của một hoặc nhiều trong số JAK, CDK4/6, và MEK so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh melanoma (ví dụ, u melanin NRAS) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc cả hai hợp chất A29 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2011/025927) và Hợp chất A34 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO2003/077914). Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A29 hoặc hợp chất có liên quan đến A29) điều biến, ví dụ, ức chế, BRAF. Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A34 hoặc hợp chất có liên quan đến A34) điều biến, ví dụ, ức chế, MEK. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính cao của một hoặc cả hai trong số BRAF và MEK so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh squamous NSCLC bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Hợp chất A5 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 8,552,002). Theo một số phương án, hợp chất này (ví dụ, hợp chất A5 hoặc hợp chất có liên quan đến A5) điều biến, ví

dụ, ức chế, FGFR. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính cao của FGFR so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

Ví dụ về liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), cho việc điều trị bệnh colorectal ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc cả hai hợp chất A29 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất Công bố đơn PCT số WO2011/025927) và cetuximab (ví dụ, Erbitux, được đưa ra thị trường bởi BMS). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, *hợp chất* A29 hoặc hợp chất có liên quan đến A29) điều biến, ví dụ, ức chế, BRAF. Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, cetuximab) điều biến, ví dụ, ức chế EGFR. Theo một số phương án, ung thư được xác định là có mức độ hoặc hoạt tính cao của BRAF hoặc EGFR so với tế bào đối chứng hoặc trị số tham chiếu.

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

Theo một số phương án, người bệnh được điều trị đầu tiên bằng tất cả ba hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể PD-1 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể TIM-3 hoặc phân tử kháng thể LAG-3). Sự điều trị này tiếp tục trong một khoảng thời gian, ví dụ, lượng thời gian được xác định trước, ví dụ, khoảng 6, 8, 10, hoặc 12 tháng. Tiếp theo, hợp chất A8 và/hoặc cetuximab có thể được giảm dần, sao cho giai đoạn duy trì liên quan đến việc điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 (ví dụ, dưới dạng đơn liệu pháp, hoặc kết hợp với phân tử kháng thể TIM-3 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) chứ không phải là Hợp chất A8 hoặc cetuximab.

Theo phương án khác, ba hợp chất này (Hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể TIM-3 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) được cho liên tục ngay từ đầu của sự điều trị. Ví dụ, hợp chất A8 và cetuximab

có thể được dùng đầu tiên, như được mô tả ở trên. Tiếp theo, phân tử kháng thể PD-1 (tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể TIM-3 hoặc phân tử kháng thể LAG-3) được bổ sung vào chế độ trị liệu này. Tiếp theo, hợp chất A8 và/hoặc cetuximab có thể được giảm dần như được mô tả ở trên.

Các liều lượng minh họa cho chế độ trị liệu ba chất này là như sau. Phân tử kháng thể PD-1 có thể được sử dụng, ví dụ, ở liều khoảng 1 đến 40mg/kg, ví dụ, 1 đến 30mg/kg, ví dụ, *khoảng* 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Theo một số phương án, hợp chất A8 được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-300, 300-400, hoặc 200-400mg. Theo một số phương án, cetuximab được sử dụng ở liều ban đầu 400mg/m2 tiêm truyền tĩnh mạch 120 phút sau đó là 250mg/m2 được tiêm truyền hằng tuần trong 60 phút. Theo nhiều phương án, một hoặc nhiều trong số hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng ở liều mà thấp hơn liều mà tại đó chất đó được sử dụng đặc trưng dưới dạng đơn liệu pháp, ví dụ, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều mà ở đó chất đó được sử dụng đặc trưng dưới dạng đơn liệu pháp. Theo nhiều phương án, một hoặc nhiều trong số hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng ở liều mà thấp hơn liều của chất đã nêu ở đoạn này, ví dụ, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều của chất đã nêu ở đoạn này. Theo phương án nhất định, nồng độ của hợp chất A8 mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi hợp chất A8 được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số cetuximab và phân tử kháng thể PD-1 so với khi hợp chất A8 được sử dụng riêng lẻ. Theo phương án nhất định, nồng độ của cetuximab mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi cetuximab được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số hợp chất A8 và phân tử kháng thể PD-1 so với khi cetuximab được sử dụng riêng lẻ. Theo phương án nhất định, nồng độ của phân tử kháng thể PD-1 mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số cetuximab và Hợp chất A8 so với khi phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng riêng lẻ.

Được bộc lộ bổ sung ở đây là phương pháp điều trị ung thư bằng các phân tử kháng thể kháng PD-1, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3, kháng PD-L1 hoặc kháng TIM-3), và chất chống ung

thư hướng đích, ví dụ, chất mà hướng đích một hoặc nhiều protein. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 (và tùy ý (các) chất điều hòa miễn dịch khác được sử dụng đầu tiên, và chất chống ung thư hướng đích được sử dụng thứ hai. Khoảng thời gian giữa việc sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất chống ung thư hướng đích có thể là, ví dụ, 10, 20, hoặc 30 phút, 1, 2, 4, 6, hoặc 12 giờ, hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày, hoặc khoảng thời gian bất kỳ trong phạm vi này. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng PD-1 được sử dụng lặp lại trong một khoảng thời gian (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 ngày, hoặc 1, 2, 4, 8, 12, 16, hoặc 20 tuần, hoặc khoảng thời gian bất kỳ trong phạm vi này) trước khi chất chống ung thư hướng đích được sử dụng. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 và chất chống ung thư hướng đích được sử dụng gần như đồng thời.

Các bệnh truyền nhiễm

Các phương pháp khác theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh nhân đã tiếp xúc với các chất độc hoặc mầm bệnh cụ thể. Do đó, khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh truyền nhiễm ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng phân tử kháng thể kháng PD-1, sao cho đối tượng này được điều trị bệnh truyền nhiễm.

Trong việc điều trị nhiễm trùng (ví dụ, cấp tính và/hoặc mạn tính), sự sử dụng các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với các sự điều trị thông thường bên cạnh hoặc thay cho sự kích thích việc bảo vệ miễn dịch vật chủ tự nhiên đối với sự nhiễm trùng. Sự bảo vệ miễn dịch của vật chủ tự nhiên đối với sự nhiễm trùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở viêm, sốt, sự bảo vệ vật chủ qua trung gian kháng thể, sự bảo vệ vật chủ qua trung gian lympho T, bao gồm sự tiết lymphokin và tế bào T gây độc tế bào (đặc biệt là trong nhiễm virut), sự phân giải và opsoni hóa qua trung gian bổ thể (tạo thuận cho sự thực bào), và thực bào. Khả năng của các phân tử kháng thể kháng PD-1 để tái hoạt hóa tế bào T bị rối loạn chức năng sẽ là hữu dụng để điều trị các nhiễm trùng mạn tính mạn tính, cụ thể là các nhiễm trùng trong đó miễn dịch qua trung gian tế bào quan trọng cho sự hồi phục hoàn toàn.

Tương tự đối với việc sử dụng của nó đối với các khối u như được mô tả ở trên, sự phong bế PD-1 qua trung gian kháng thể có thể được sử dụng riêng lẻ, hoặc dưới dạng chất phụ trợ, kết hợp với vacxin, để kích thích đáp ứng miễn dịch đối với mầm bệnh, độc tố và bản thân kháng nguyên. Ví dụ về các mầm bệnh mà phương pháp này

có thể là đặc biệt hữu dụng, bao gồm các mềm bệnh mà hiện không có vacxin hiệu quả, hoặc mầm bệnh mà các vacxin thông thường hoàn toàn ít hiệu quả. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở HIV, viêm gan (A, B, & C), cúm, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*. Sự phong bế PD-1 là đặc biệt hữu dụng chống lại các nhiễm trùng sẵn có chẳng hạn như HIV mà bộc lộ các kháng nguyên đã được thay đổi trong quá trình truyền nhiễm. Các epitop mới này được coi là ngoại lai ở thời điểm sử dụng kháng PD1 của người, do đó gây ra đáp ứng của tế bào T mạnh mà không được thấm ẩm bằng các tín hiệu âm tính qua PD-1.

Virut

Đối với các nhiễm trùng do các nguyên nhân từ virut, các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp bằng việc sử dụng đồng thời, trước hoặc sau khi sử dụng các liệu pháp tiêu chuẩn để điều trị nhiễm virut. Các liệu pháp chuẩn này thay đổi tùy thuộc vào loại virut, mặc dù trong hầu hết các trường hợp, sự sử dụng huyết thanh của người chứa kháng thể (ví dụ, IgA, IgG) đặc hiệu đối với virut có thể có hiệu quả.

Một số ví dụ về các virut gây bệnh gây ra sự truyền nhiễm có thể được điều trị bằng các phương pháp HIV, virut gây viêm gan (A, B, hoặc C), virut herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, virut Epstein Barr), adenovirut, virut gây cúm, flavivirut, echovirut, rhinovirut, virut coxsackie, cornovirut, virut hợp bào hô hấp, virut gây quai bị, rotavirut, virut gây bệnh sởi, virut rubela, parvovirut, virut gây bệnh đậu mùa, virut HTLV, virut gây sốt dengue, virut gây bệnh sùi mào gà, virut gây bệnh u mềm, poliovirut, virut gây bệnh dại, virut JC và virut gây bệnh viêm não (arboviral viêm não virus).

Theo một phương án, sự truyền nhiễm này là sự truyền nhiễm cúm. Sự truyền nhiễm cúm có thể dẫn đến sốt, ho, đau cơ, đau đầu và khó thở, mà thường xảy ra theo dịch theo mùa. Cúm cũng liên quan đến một số rối loạn hậu nhiễm, chẳng hạn như viêm não, viêm cơ tim màng ngoài tim, hội chứng phổi thận Goodpasture, và hội chứng Reye. Sự truyền nhiễm cúm cũng ngăn chặn sự bảo vệ kháng vi khuẩn đối với phổi thông thường, sao cho sự hồi phục của bệnh nhân sau cúm có nguy cơ tăng của sự tiến triển viêm phổi do vi khuẩn. Các protein bề mặt của virut cúm thể hiện sự biến đổi kháng nguyên được đánh dấu, do đột biến và tái tổ hợp. Do đó, các tế bào lympho T tiêu tế bào là phương tiện sơ cấp của vật chủ cho việc loại bỏ virut sau sự truyền nhiễm. Cúm được

phân chia thành ba loại chủ yếu: A, B và C. Cúm A là độc đáo ở chỗ nó nhiễm cả ở người và nhiều động vật khác (ví dụ, lợn, ngựa, chim và hải cẩu) và là nguyên nhân chủ yếu của cúm đại dịch. Cũng vậy, khi tế bào bị nhiễm hai chủng cúm A khác nhau, các hệ gen ARN đã được phân cắt của hai loại virut bố mẹ trộn lẫn trong quá trình sao chép để tạo ra thể đáp ứng hỗn hợp, thu được các chủng có quy mô đại dịch mới. Cúm B không sao chép ở động vật và do đó có ít biến dị di truyền và cúm C chỉ có một kiểu huyết thanh.

Phần lớn các liệu pháp thông thường là làm giảm nhẹ các triệu chứng do sự truyền nhiễm, trong khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ làm hết bệnh thực sự. Tuy nhiên, các chủng nhất định (ví dụ, cúm A) có thể làm cho bệnh nghiêm trọng hơn và có thể dẫn đến tử vong. Cúm A có thể được điều trị cả theo cách lâm sàng và dự phòng bằng sự sử dụng các chất ức chế amin vòng amantadin và rimantadin, mà ức chế sự sao chép của virut. Tuy nhiên, sự hữu dụng về mặt lâm sàng của các dược chất này bị hạn chế do sự tác động tương đối mạnh của các phản ứng bất lợi, phổ kháng virut hẹp của chúng (chỉ cúm A), và xu hướng virut trở nên kháng. Sự sử dụng kháng thể IgG trong huyết thanh đối với protein bề mặt cúm nguy hiểm này, hemagglutinin và neuraminidaza có thể ngăn chặn sự truyền nhiễm cho phổi, trong khi IgA niêm mạc cần thiết để ngăn chặn sự truyền nhiễm của đường hô hấp trên và khí quản. Sự xử lý hiệu quả nhất hiện nay đối với cúm là tiêm chủng bằng sự sử dụng virut bị bất hoạt bằng formalin hoặc β-propiolacton.

Theo phương án khác, sự truyền nhiễm là sự truyền nhiễm virut gây viêm gan, ví dụ, sự truyền nhiễm do virut gây viêm gan B hoặc C.

Virut viêm gan B (HB-V) là tác nhân gây bệnh đường máu đã biết dễ lây lan nhất. Đó là nguyên nhân chính của viêm gan cấp tính và mạn tính và ung thư biểu mô gan, cũng như nhiễm trùng mạn tính, kéo dài suốt đời. Sau khi nhiễm trùng, virut nhân lên trong tế bào gan, sau đó chúng cũng rụng kháng nguyên bề mặt HBsAg. Sự phát hiện mức độ vượt mức của HBsAg trong huyết thanh được sử dụng phương pháp tiêu chuẩn để chẩn đoán nhiễm trùng viêm gan B. Nhiễm trùng cấp tính có thể giải quyết hoặc có thể phát triển thành nhiễm trùng dai dẳng mạn tính. Các điều trị hiện nay đối với HBV mạn tính chứa α-interferon, làm tăng sự biểu hiện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) lớp I trên bề mặt của tế bào gan, theo đó làm dễ dàng phát hiện chúng bằng tế bào lympho T gây độc tế bào. Ngoài ra, các chất tương tự nucleosit ganciclovir, famciclovir và lamivudine cũng thể hiện một số hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng

HBV trong các thử nghiệm lâm sàng. Các điều trị bổ sung cho HBV bao gồm a-interferon, adenfovir, entecavir và telbivudin được pegylat. Trong khu tính miễn dịch thụ động có thể được đem lại qua việc dùng ngoài đường tiêu hóa của các kháng thể huyết thanh kháng-HBsAg, tiêm chủng với HBsAg bất hoạt hoặc tái tổ hợp cùng đem lại sự kháng nhiễm trùng. Các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với các điều trị thông thường cho nhiễm trùng viêm gan B cho lợi ích trị bệnh.

Nhiễm trùng virut viêm gan C (HC-V) có thể dẫn đến dạng viêm gan mạn tính, dẫn đến xơ gan. Trong khi các triệu chứng tương tự với nhiễm trùng tạo thành từ Viêm gan B, nhưng khác biệt với HB-V, vật chủ nhiễm bệnh có thể không biểu hiện triệu chứng trong 10-20 năm. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng làm liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với tiêu chuẩn chăm sóc nhiễm trùng viêm gan C. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được dùng với một hoặc nhiều trong số Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), cộng với ribavirin hoặc interferon được pegylat. Mặc dù các chế độ trị bệnh bao gồm Incivek (telaprevir) hoặc Victrelis (boceprevir) cộng với ribavirin và interferon được pegylat cũng được chấp thuận, chúng có liên quan đến các tác dụng phụ tăng và thời gian điều trị dài hơn và do đó không được xem xét là chế độ trị bệnh ưu tiên.

Điều trị nhiễm trùng HC-V thông thường bao gồm việc dùng chế phẩm kết hợp α-interferon và ribavirin. Liệu pháp điều trị nhiễm trung HC-V tiềm năng đầy hứa hẹn là telaprevir chất ức chế proteaza (VX-960). Các điều trị bổ sung bao gồm: kháng thể kháng-PD-1 (MDX-1106, Medarex), bavituximab (kháng thể gắn kết với anion phospholipit phosphatidylserin trong phương thức phụ thuộc B2-glycoprotein I, Dược phẩm Peregrine), (các) kháng thể protein E2 bao phủ virut kháng-HPV (ví dụ, ATL 6865−Ab68+Ab65, Dược phẩm XTL) và Civacir® (globulin miễn dịch của người kháng-HCV đa dòng). Các kháng thể kháng-PD-L1 theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều trong số các điều trị nhiễm trùng viêm gan C này để thuận lợi trị bệnh. Các chất ức chế proteaza, polymeraza và NS5A mà có thể được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1 để điều trị đặc hiệu nhiễm trùng viêm gan C C bao gồm các chất ức chế được bộc lộ trong US 2013/0045202, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut bệnh sởi. Sau khi ủ 9-11 ngày, vật chủ được gây nhiễm virut sở gây sốt, ho, sổ mũi và đau mắt. Trong 1-2 ngày, xuất hiện

ban đỏ, phát ban dát sần, nhanh chóng lan ra toàn bộ cơ thể. Do nhiễm trùng cũng ngăn cản miễn dịch tế bào, vật chủ có nguy cơ bội nhiễm khuẩn cao hơn, bao gồm viêm tai giữa, viêm phổi và viêm não sau nhiễm trùng. Nhiễm trùng cấp tính gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể, đặc biệt là ở thanh thiếu niên suy dinh dưỡng.

Điều trị sởi bao gồm dùng thụ động IgG của người được tập hợp, mà có thể ngăn ngừa nhiễm trùng ở đối tượng không miễn dịch, ngay cả khi bỏ một tuần sauu khi phơi nhiễm. Tuy nhiên, gây miễn dịch trước với virut sống, suy yếu là điều trị có hiệu quả nhất và ngăn ngừa bệnh ở hơn 95% virut được gây miễn dịch. Do có một kiểu huyết thanh của virut này, gây miễn dịch đơn hoặc nhiễm trùng đơn thông thường kết quả là sự bảo vệ sự sống khỏi nhiễm trùng tiếp theo.

Ở một phần nhỏ vật chủ bị nhiễm trùng, bệnh sởi có thể phát triển thành SSPE, đó là rối loạn thần kinh tiến triển mạn tính tạo thành từ nhiễm trùng dai dẳng của hệ thần kinh trung ương. SSPE gây ra bởi các biến thể dòng của virut sởi có các khuyết điểm mà can thiệp vào sự tập hợp vào nảy nở virion. Đối với các bệnh nhân này, sự hoạt hóa tế bào T với các phân tử kháng thể kháng PD-1 để tạo thuận lợi thải trừ virut mong muốn.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là HIV. HIV tấn công các tế bào $CD4^+$, bao gồm tế bào lympho T, đơn bào-đại thực bào, tế bào đuôi gai nang và tế bào Langerhan, và các thế bào hỗ trợ/cảm ứng $CD4^+$ bị làm nghèo. Kết quả là, vật chủ có được khuyết điểm nghiêm trọng trong miễn dịch trung gian tế bào. Nhiễm trùng HIV dẫn đến AIDS ở ít nhất là 50% cá thể, và lây truyền qua đường tình dục, dùng máu hoặc sản phẩm máu nhiễm bệnh, thụ tinh nhân tạo với tinh dịch nhiễm bệnh, phơi nhiễm với ống tiêm hoặc bơm kim tiêm chứa máu và truyền từ mẹ bị nhiễm bệnh sang con trong khi sinh.

Vật chủ bị nhiễm HIV có thể không có triệu chứng, hoặc có thể phát triển thành bệnh cấp tính giống như bạch cầu đơn nhân-sốt, đau đầu, đau họng, mệt mỏi và phát ban. Các rối loạn có thể dẫn đến rối loạn chức năng miễn dịch tiến triển, bao gồm sốt dai dẳng, ra mồ hôi đêm, sụt cân, tiêu chảy không rõ nguyên nhân, eczema, vẩy nến, viêm da tiết bã, zona thần kinh, candida miệng và bạch sản dạng long miệng. Nhiễm trùng cơ hội bởi hàng loạt ký sinh trùng thường gặp ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng phát triển thành AIDS.

Điều trị HIV bao gồm các trị liệu kháng virut bao gồm các chất tương tự nucleosit, zidovudin (AST) riêng lẻ hoặc kết hợp với didanosin hoặc zalcitabin,

dideoxyinosin, dideoxycytidin, lamidvudin, stavudin; chất ức chế phiên mã ngược chẳng hạn như delavirdin, nevirapin, lovirit, và chất ức chế proteinaza chẳng hạn như saquinavir, ritonavir, indinavir và nelfinavir. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể kết hợp với điều trị thông thường cho nhiễm trùng HIV cho lợi ích trị bệnh.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut cự bào (Cytomegalovirus - CMV). Nhiễm trùng CMV thường được kết hợp với nhiễm trùng dai dẳng, tiềm ẩn và tái phát. CMV lây nhiễm và tồn tại tiềm tràng ở dạng đơn bào và trong các tế bào có nguồn gốc đơn bào-bạch cầu hạt. Các triệu chứng lâm sàng của CMV bao gồm các triệu chứng tương tự bạch cầu đơn nhân (tức là, sốt, sưng hạch, mệt mỏi), và xu hướng phát triển thành phát ban da dị ứng với kháng sinh. Virut lây lan qua tiếp xúc trực tiếp. Virut được thải ra trong nước tiểu, nước bọt, tinh dịch và có mức độ thấp hơn trong các dịch cơ thể khác. Truyền nhiễm cũng có thể xảy ra từ mẹ bị nhiễm bệnh sang con hoặc thai nhi và do truyền máu và cấy ghép cơ quan. Nhiễm trùng CMV dẫn đến sự suy giảm thông thường về miễn dịch tế bào, đặc trưng bởi phản ứng tạo phôi giảm với chất gây giãn phân không đực hiệu và các kháng nguyên CMV đặc hiệu, khả năng gây độc tế bào suy giảm và đánh giá số lượng tế bào lympho CD8 của tế bào lympho $CD4^+$.

Điều trị nhiễm trùng CMV bao gồm ganciclovir, foscarnet và cidovir kháng virut, nhưng các dược chất này thông thường chỉ được chỉ định ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với các điều trị thông thường cho nhiễm trùng cytomegalovirus cho lợi ích điều trị.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut Epstein-Barr (EBV). EBV có thể tạo thành nhiễm trùng dai dẳng và tiềm ẩn và chủ yếu là tấn công các tế bào B. Nhiễm trùng EBV dẫn đến tình trạng lâm sàng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân, bao gồm sốt, đau họng, thông thường kèm với dịch tiết, hạch bạch huyết lan rộng và lách to. Viêm gan cũng có mặt, có thể phát triển thành bệnh vàng da.

Trong khi các điều trị nhiễm trùng EBV thông thường là giảm nhẹ các triệu chứng EBV có liên quan đến sự phát triển của các bệnh ung thư nhất đinh chẳng hạn như u lympho Burkitt và ung thư mũi họng. Do đó, thải trừ nhiễm virut trước khi dẫn đến biến chứng là lợi ích lớn nhất. Các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với các điều trị nhiễm virut Epstein-Barr thông thường cho lợi ích điều trị.

Theo phương án khác, nhiễm virut Herpes simplex (HSV). HSV lây nhiễm qua tiếp xúc trực tiếp với vật chủ nhiễm bệnh. Nhiễm trùng trực tiếp có thể không có triệu

chứng, nhưng thông thường là dẫn đến vết rộp chứa tiểu phân nhiễm trùng. Bệnh biểu hiện là chu kỳ thời gian phát tác bệnh, trong đó tổn thương tổn thương xuất hiện và không xuất hiện là virut lây nhiễm tiềm tàng hạch thần kinh cho phát bệnh tiếp theo. Tổn thương có thể là trên bề mặt, bộ phận sinh dục, mắt và/hoặc tay. Trong một số trường hợp, nhiễm trùng cũng có thể gây viêm não.

Điều trị nhiễm trùng chủ yếu là trực tiếp để giải quyết sự bùng phát triệu chứng, và bao gồm các thuốc kháng virut hệ thống chẳng hạn như: acyclovir (ví dụ, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir, và thuốc bôi tại chỗ chẳng hạn như docosanol (Abreva®), tromantadin và zilactin. Việc thải trừ nhiễm herpes tiềm tàng sẽ có lợi ích lâm sàng lớn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với điều trị thông thường cho nhiễm trùng virut herpes cho lợi ích điều trị.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut tế bào lympho T của người (HTLV-1, HTLV-2). HTLV lây nhiễm qua đường tình dục, cho con bú hoặc phơi nhiễm với máu nhiễm bệnh. Virut hoạt hóa tập con gồm các tế bào T_H được gọi là tế bào Th1, kết quả là chúng tăng sinh quá mức và sản xuất quá mức xytokin có liên quan đến Th1 (ví dụ, IFN-γ và TNF-α). Điều này dẫn đến ức chế tế bào lympho Th2 và giảm sự sản xuất xytokin Th2 (ví dụ, IL-4, IL-5, IL-10 và IL-13), gây ra giảm khả năng vật chủ nhiễm bệnh gắn kết miễn dịch hoàn toàn phản ứng với sinh vật xâm nhiễm cần phản ứng phụ thuộc Th2 để thải trừ (ví dụ, nhiễm trùng đai dẳng, sản xuất các kháng thể niêm mạc và dịch thể).

Nhiễm trùng HTLV là nguyên nhân dẫn đến các bệnh nhiễm trùng cơ hội gây ra giãn phế quản, viêm da và bội nhiễm với *Staphylococcus* spp. và *Strongyloides* spp. kết quả là gây chết do nhiễm trùng máu đa khuẩn. Nhiễm trùng HTLV cũng trực tiếp dẫn đến bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành và hủy myelin tiến triển trên bệnh thần kinh vận động đã biết là HAM/TSP. Thải trừ nhiễm trùng tiềm tàng HTLV là có lợi lâm sàng to lớn. Phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được kết hợp với các điều trị nhiễm HTLV thông thường cho lợi ích trị bệnh.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut Human papilloma (HPV). HPV hầu hết là gây ảnh hưởng tế bào keratin và xảy ra hai dạng: da và sinh dục. Tin rằng là viut lây lan qua đường tiếp xúc trực tiếp và/hoặc hoạt động tình dục. Cả nhiễm trùng HPV qua da và sinh dục, có thể dẫn đến nhiễm trùng mụn cóc và tiềm ẩn và đôi khi là nhiễm

trùng định kỳ, được kiểm soát bởi miễn dịch của vật chủ mà kiểm soát các triệu chứng và chặn sự xuất hiện mụn có, nhưng loại bỏ khả năng vật chủ lây bệnh cho người khác.

Nhiễm trùng HPV cũng có thể dẫn đến các bệnh ung thư nhất định, chẳng hạn như ung thư cổ tử cung, hậu môn, âm hộ, dương vật and hầu họng. Không có phương pháp chữa trị nhiễm HPV, nhưng điều trị hiện nay là dùng Imiquimod tại chỗ, điều này kích thích hệ miễn dịch để tấn công khu vực bị ảnh hưởng. Thải trừ nhiễm trùng tiềm tàng HPV sẽ có lợi ích lâm sàng to lớn. Các kháng thể kháng-PD-L1 theo sáng chế có thể kết hợp với các điều trị thông thường cho nhiễm HPV cho lợi ích trị bệnh.

Sự truyền nhiễm do vi khuẩn

Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh gây nhiễm trùng có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm vi khuẩn gây bệnh giang mai , vi khuẩn *chlamydia*, *rickettsial*, *mycobacteria*, *staphylococci*, *streptococci*, *pneumonococci*, *meningococci và conococci*, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *legionella, diphtheria, salmonella, bacilli*, *cholera, tetanus*, *botulism*, *anthrax*, *plague, leptospirosis*, và vi khuẩn gây bệnh *Lymes*. Các phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức điều trị hiện nay cho các nhiễm trùng nêu trên. Ví dụ, điều trị giang mai bao gồm penixilin (ví dụ, penicillin G.), tetraxyclin, doxyxyclin, ceftriaxon và azithromyxin.

Bệnh Lyme, gây ra bởi *Borrelia burgdorferi* lây nhiễm vào người qua vết cắn do ve đốt. Bệnh có biểu hiện ban đầu là phát ban tại chỗ, sau đó là các triệu chứng tương tự cúm bao gồm mệt mỏi, sốt, đau đầu, cứng cổ và đau khớp. Các biểu hiện sau đó có thể bao gồm viêm khớp di chuyển và viêm đa khớp, liên quan đến tim và thần kinh có liệt dây thần kinh sọ não và bệnh rễ thần kinh, viêm cơ tim và loạn nhịp tim. Một số trường hợp bệnh Lyme trở nên dai dẳng, dẫn đến thiệt hại không thể phục hồi tương tự bệnh giang mai cấp ba. Liệu pháp hiện nay cho bệnh Lyme bao gồm chủ yếu là sự sử dụng các kháng sinh. Các chủng kháng kháng sinh có thể được điều trị bằng hydroxycloquin hoặc methotrexat. Bệnh nhân dùng kháng sinh có đau thần kinh có thể được điều trị bằng gabapentin. Minoxyclin có thể hữu dụng trong bệnh Lyme muộn/mạn tính có các biểu hiện thần kinh hoặc viêm nhiễm khác.

Các dạng khác của bệnh Lyme borreliois, chẳng hạn như các dạng tạo ra từ *B. recurentis, B. hermsii, B. turicatae, B. parikeri., B. hispanica, B. duttonii* và *B. persica*,

cũng như bệnh xoắn khuẩn vàng da (ví dụ, *L. interrogans*), đặc trưng là tự động tiêu tan nếu không hàm lượng máy đạt đến nồng độ gây tắc nghẽn trong gan.

Nấm và Ký sinh trùng

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

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

Các liệu pháp tổ hợp bổ sung

Các tổ hợp của phân tử kháng thể PD-1 với một hoặc nhiều liệu pháp thứ hai được đề xuất ở đây. Nhiều tổ hợp trong số các tổ hợp trong phần này hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư, nhưng các chỉ định khác cũng được mô tả. Phần này tập trung vào tổ hợp của phân tử kháng thể kháng PD-1, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, phân tử kháng thể kháng LAG-3, hoặc phân tử kháng thể kháng PD-L1), với một hoặc nhiều chất trong số các chất được mô tả trong bảng 7. Trong các tổ hợp dưới đây, theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1 bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, có trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, có trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và có trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1; có trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID

NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, có trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và có trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, có trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, có trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, và có trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; có trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, có trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, và có trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

Trong các tổ hợp dưới đây, theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1 chứa (i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, hoặc SEQ ID NO: 224; có trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2 hoặc SEQ ID NO: 5; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và (ii) vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 13, có trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11 hoặc SEQ ID NO: 14, và có trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32 hoặc SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PKC, Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PKC là Sotrastaurin (Hợp chất A1) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/039549. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất như được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u hắc tố, u lympho ác tính non-Hodgkin, bệnh viêm ruột, thải loại mảnh ghép, an rối loạn liên quan đến mắt, hoặc bệnh vảy nến.

Theo các phương án nhất định, Sotrastaurin (Hợp chất A1) được dùng ở liều khoảng 20 đến 600mg, ví dụ, khoảng 200 đến khoảng 600mg, khoảng 50mg đến khoảng 450mg, khoảng 100mg đến 400mg, khoảng 150mg đến 350mg, hoặc khoảng 200mg đến 300mg, ví dụ, khoảng 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, hoặc 600mg. Kế hoạch phân liều có thể thay đổi từ ví dụ, một ngày một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCR-ABL, TASIGNA (Hợp chất A2), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL là TASIGNA, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/005281. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với TASIGNA (Hợp chất A2), hoặc hợp chất như được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh bạch cầu dòng lympho, bệnh Parkinson, ung thư thần kinh, u hắc tố, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư đầu và cổ, hoặc tăng áp động mạch phổi.

Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL hoặc TASIGNA được dùng ở liều khoảng 300mg (ví dụ, hai lần một ngày, ví dụ, đối với Ph+ CML-CP được chẩn đoán sớm), hoặc khoảng 400mg, ví dụ, hai lần một ngày, ví dụ, Ph+ CML-CP và CML-AP kháng hoặc không dung nạp). Chất ức chế BCR-ABL hoặc hợp chất A2 được dùng ở liều khoảng 300-400mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HSP90, chẳng hạn như 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế HSP90 là 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với

5-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-N-etyl-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit (Hợp chất A3), hoặc hợp chất như được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2010/060937 hoặc WO 2004/072051, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh đa u tủy, ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư tụy, ung thư đại trực tràng, khối u rắn, hoặc rối loạn tạo máu.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K và/ hoặc mTOR, Dactolisib (Hợp chất A4) hoặc 8-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2006/122806, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K và/ hoặc mTOR là Dactolisib (Hợp chất A4), 8-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2006/122806. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Dactolisib (Hợp chất A4), 8-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-triflometyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (Hợp chất A41), hoặc hợp chất đã được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2006/122806, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu (ví dụ, bạch cầu dòng lympho), ung thư vú, ung thư não, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư thận, khối u rắn, hoặc ung thư gan.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR, 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(6-((4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metylure (Hợp chất A5) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,002, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(6-((4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metylure (Hợp chất A5) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,002. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử

dụng kết hợp với Hợp chất A5, hoặc hợp chất như được mô tả trong US 8,552,002, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hệ tiêu hóa, ung thư máu, hoặc khối u rắn.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là Buparlisib (Hợp chất A6) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn chẳng hạn như, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, bệnh bạch cầu, ung thư buồng trứng, u hắc tố, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư hệ sinh sản nữ, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm đa dạng, khối u rắn, u lympho ác tính non-Hodgkin, rối loạn tạo máu, hoặc ung thư đầu và cổ.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR, 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxaline-5-carboxamit (Hợp chất A7) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/141386 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong Công bố đơn PCT số WO 2009/141386. Theo một phương án, chất ức chế FGFR là 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7). Theo một phương án, phân tử kháng thể

PD-1 được sử dụng kết hợp với 8-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-N-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-imidazol-2-yl)quinoxalin-5-carboxamit (Hợp chất A7), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/141386, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư được đặc trưng bởi sự tạo mạch.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất đã được Công bố đơn PCT số WO 2010/029082 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất đã được Công bố đơn PCT số WO 2010/029082. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8), hoặc hợp chất đã được Công bố đơn PCT số WO 2010/029082, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư hệ tiêu hóa, khối u rắn, và ung thư đầu và cổ.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế cytochrom P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/149755, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế cytochrom P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17) là hợp chất đã được bộc lộ

trong công bố đơn PCT số WO 2010/149755. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/149755, để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HDM2, (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihydroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/076786 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, chất ức chế HDM2 là (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihydroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/076786. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (S)-1-(4-clophenyl)-7-isopropoxy-6-metoxy-2-(4-(metyl(((1r,4S)-4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)xyclohexyl)metyl)amino)phenyl)-1,2-dihydroisoquinolin-3(4H)-on (Hợp chất A10), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/076786, để điều trị rối loạn chẳng hạn như khối u rắn.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với an iron chelating agent, Deferasirox (cũng được gọi là EXJADE; Hợp chất A11), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất tạo chelat sắt là Deferasirox hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395. Theo một phương án, chất tạo chelat sắt là Deferasirox (Hợp chất A11). Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử

dụng kết hợp với Deferasirox (Hợp chất A11), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395, để điều trị tình trạng quá tải sắt, bệnh thặng dư sắt mô, hoặc bệnh thiếu máu ở người già.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế aromataza, Letrozol (cũng được gọi là FEMARA; Hợp chất A12), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong US 4,978,672 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế aromataza là Letrozol (Hợp chất A12) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,978,672. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Letrozole (Hợp chất A12), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,978,672, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư hệ sinh sản nữ, hoặc sự thiếu hormon.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, ví dụ, chất ức chế pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/124826 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/124826. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/124826, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc bệnh khối u rắn giai đoạn nặng.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế p53 và/ hoặc sự tương tác p53/Mdm2, (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on

(Hợp chất A14), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/111105 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế p53 và/ hoặc chất ức chế sự tương tác p53/Mdm2 là (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on (Hợp chất A14) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/111105. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (S)-5-(5-clo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-clophenyl)-2-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-5,6-dihydropyrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-on (Hợp chất A14), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/111105, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc sarcom mô mềm.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế CSF-1R tyrosin kinaza, 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế CSF-1R tyrosin kinaza là 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất cảm ứng chết tế bào theo chương trình và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch, chẳng hạn như Imatinib mesylat (cũng được gọi là GLEEVEC; Hợp chất A16) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO1999/003854 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn đã được mô tả. Theo một phương án, chất cảm ứng chết tế bào theo chương trình và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch là Imatinib mesylat (Hợp chất A16) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT

số WO1999/003854. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Imatinib mesylat (Hợp chất A16), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO1999/003854, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh đa u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho, ung thư dạ dày, u hắc tố, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm đa dạng, ung thư gan, ung thư đầu và cổ, hen, bệnh đa xơ cứng, dị ứng, chứng mất trí nhớ Alzheimer, bệnh xơ cứng teo một bên, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Theo các phương án nhất định, Imatinib mesylat (Hợp chất A16) được dùng ở liều khoảng 100 đến 1000mg, ví dụ, khoảng 200mg đến 800mg, khoảng 300mg đến 700mg, hoặc khoảng 400mg đến 600mg, ví dụ, khoảng 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, hoặc 700mg. Kế hoạch liều có thể thay đổi từ ví dụ, một lần một ngày, hai lần hoặc ba lần một ngày. Theo một phương án, Imatinib mesylat được dùng ở liều dùng qua đường miệng từ khoảng 100mg đến 600mg hằng ngày, ví dụ, khoảng 100mg, 200mg, 260mg, 300mg, 400mg, hoặc 600mg hằng ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của chúng, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK là 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của chúng, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của chúng, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, bệnh tự miễn, u lympho ác tính non-Hodgkin, hoặc chứng tăng tạo tiểu cầu.

Theo một phương án, chất ức chế JAK hoặc 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối

dihydroclorua của chúng được dùng ở liều khoảng 400-600mg (ví dụ, mỗi ngày), ví dụ, khoảng 400, 500, hoặc 600mg, hoặc khoảng 400-500 hoặc 500-600mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, Ruxolitinib Phosphat (cũng được gọi là JAKAFI; Hợp chất A18) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK is Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu dòng lympho, bệnh đa u tủy, u lympho, ung thư phổi, bệnh bạch cầu, bệnh suy mòn, ung thư vú, ung thư tụy, viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, bệnh tự miễn, u lympho ác tính không Hodgkin, hoặc chứng tăng tạo tiểu cầu.

Theo một phương án, chất ức chế JAK hoặc Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18) được dùng ở liều khoảng 15-25mg, ví dụ, hai lần hằng ngày. Theo một số phương án, liều này là khoảng 15, 20, hoặc 25mg, hoặc khoảng 15-20 hoặc 20-25mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế deaxetylaza (DAC), Panobinostat (Hợp chất A19), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế DAC là Panobinostat (Hợp chất A19) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Panobinostat (Hợp chất A19), hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy xương, ung thư xương, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, u lympho, ung thư thần kinh, bệnh bạch cầu, HIV/AIDS, rối loạn miễn dịch, thải loại mảnh ghép, ung thư dạ dày, u hắc tố, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư đại trực tràng,

u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, ung thư thận, u lympho ác tính non-Hodgkin, ung thư đầu và cổ, rối loạn tạo máu, hoặc ung thư gan.

Theo một phương án, chất ức chế DAC hoặc Panobinostat (Hợp chất A19) được dùng ở liều khoảng 20mg (ví dụ, mỗi ngày).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều cytochrom P450 (ví dụ, 11B2), aldosteron hoặc sự tạo mạch, Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế một hoặc nhiều cytochrom P450 (ví dụ, 11B2), aldosteron hoặc sự tạo mạch là Osilodrostat (Hợp chất A20) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945, để điều trị rối loạn chẳng hạn như hội chứng Cushing, cao huyết áp, hoặc liệu pháp điều trị suy tim.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IAP, (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong US 8,552,003 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IAP là (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,003. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,003, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh đa u tủy, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, hoặc rối loạn tạo máu.

Theo một phương án, the IAP chất ức chế hoặc (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit

(Hợp chất A21) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong US 8,552,003 được dùng ở liều xấp xỉ 1800mg, ví dụ, một lần hằng tuần.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế Smoothened (SMO), Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế SMO là Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22), (R)-2-(5-(4-(6-benzyl-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)propan-2-ol (Hợp chất A25), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201 hoặc WO 2010/007120 để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh u nguyên bào tủy, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư tụy, hoặc viêm.

Theo các phương án nhất định, Sonidegib Phosphat (Hợp chất A22) được dùng ở liều khoảng 20 đến 500mg, ví dụ, khoảng 40mg đến 400mg, khoảng 50mg đến 300mg, hoặc khoảng 100mg đến 200mg, ví dụ, khoảng 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, hoặc 300mg. Kế hoạch liều có thể thay đổi từ ví dụ, một lần một ngày, hai lần hoặc ba lần một ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với an Alk chất ức chế, ceritinib (cũng được gọi là ZYKADIA; Hợp chất A23) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế Alk là ceritinib (Hợp chất A23) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với ceritinib (Hợp chất A23), hoặc hợp chất đã được bộc lộ

trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tế bào phổi không nhỏ hoặc khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế Alk hoặc ceritinib (Hợp chất A23) được dùng ở liều xấp xỉ 750mg, ví dụ, một lần hằng ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK và/ hoặc CDK4/6, 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,415,355 hoặc US Patent 8,685,980 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK và/ hoặc CDK4/6 là 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,415,355 hoặc US Patent 8,685,980. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong US 8,415,355 hoặc US 8,685,980, để điều trị rối loạn chẳng hạn như u lympho, ung thư thần kinh, u hắc tố, ung thư vú, hoặc khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế JAK và/ hoặc CDK4/6 hoặc 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A24) được dùng ở liều xấp xỉ 200-600mg, ví dụ, mỗi ngày. Theo một phương án, hợp chất này được dùng ở liều khoảng 200, 300, 400, 500, hoặc 600mg, hoặc khoảng 200-300, 300-400, 400-500, hoặc 500-600mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR), phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,867,493), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PRLR là kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) đã được bộc lộ trong US 7,867,493. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) đã được mô tả trong

patent Mỹ số 7,867,493 để điều trị rối loạn chẳng hạn như, bệnh ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, hoặc ung thư vú.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PIM kinaza, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/026124 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PIM kinaza là N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/026124. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metylxyclohexyl)pyridin-3-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit (Hợp chất A27), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/026124, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy xương, bệnh bạch cầu dòng tủy, hoặc u lympho ác tính non-Hodgkin.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế truyền tín hiệu Wnt, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/101849 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế truyền tín hiệu Wnt là 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/101849. Theo một phương án, chất ức chế truyền tín hiệu Wnt là 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28). Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/101849, để điều trị rối loạn chẳng hạn như khối u rắn (ví dụ, ung thư đầu và cổ, ung thư tế bào vảy, ung thư vú, ung thư tụy, hoặc ung thư ruột già).

Theo các phương án nhất định, 2-(2',3-dimetyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit (Hợp chất A28) được dùng ở liều khoảng 1 đến 50mg, ví dụ, khoảng 2mg đến 45mg, khoảng 3mg đến 40mg, khoảng 5mg đến 35mg, 5mg đến 10mg, hoặc khoảng 10mg đến 30mg, ví dụ, khoảng 2mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, hoặc 40mg. Kế hoạch liều có thể thay đổi từ ví dụ, một lần một ngày, hai lần hoặc ba lần một ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BRAF, Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BRAF là Encorafenib (Hợp chất A29) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi không tế bào nhỏ, u hắc tố, hoặc ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, chất ức chế BRAF hoặc Encorafenib (Hợp chất A29) được dùng ở liều khoảng 200-300, 200-400, hoặc 300-400mg, ví dụ, mỗi ngày. Theo một phương án, hợp chất này được dùng ở liều khoảng 200, khoảng 300 hoặc khoảng 400mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế CDK4/6, 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, the CDK4/6 chất ức chế is 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-

carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u lympho tế bào vỏ, u mỡ ác tính, ung thư phổi không tế bào nhỏ, u hắc tố, ung thư thực quản tế bào vảy, hoặc ung thư vú.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HER3, hợp chất A31, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế HER3 là hợp chất A31 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A31, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư đầu và cổ, ung thư tế bào vảy, ung thư thực quản, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú di căn), hoặc ung thư hệ tiêu hóa.

Theo một số phương án, hợp chất A31 là phân tử kháng thể đơn dòng của người.

Theo một phương án, chất ức chế HER3 hoặc Hợp chất A31 được dùng ở liều khoảng 3, 10, 20, hoặc 40mg/kg, ví dụ, một lần hằng tuần (QW). Theo một phương án, hợp chất này được dùng ở liều khoảng 3-10, 10-20, hoặc 20-40mg/kg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR2 và/ hoặc FGFR4, hợp chất A32, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong Công bố đơn PCT số WO 2014/160160 (ví dụ, thể liên lợp phân tử kháng thể dược chất kháng FGFR2 và/ hoặc FGFR4, ví dụ, mAb 12425), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR2 và/ hoặc FGFR4 là Hợp chất A32 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong Công bố đơn PCT số WO 2014/160160. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A32, hoặc hợp chất như được mô tả trong bảng 7, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư dạ dày, ung thư vú, sarcom cơ vân, ung thư gan, ung thư tuyến thượng thận, ung thư phổi, ung thư thực quản, ung thư ruột già, hoặc ung thư tử cung.

Theo một số phương án, hợp chất A32 là thể liên lợp phân tử kháng thể dược chất kháng FGFR2 và/ hoặc FGFR4, ví dụ, mAb 12425.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế M-CSF, hợp chất A33, hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/045532 (ví dụ, phân tử kháng thể hoặc mảnh Fab kháng M-CSF), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế M-CSF là Hợp chất A33 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/045532. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A33, hoặc hợp chất như được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2004/045532, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, hoặc viêm nốt sắc tố dạng nhú (pigmented villonodular synovitis - PVNS).

Theo các phương án, hợp chất A33 là phân tử kháng thể đơn dòng against M-CSF hoặc mảnh (ví dụ, mảnh Fab) của nó. Theo các phương án, chất ức chế M-CSF hoặc Hợp chất A33 được dùng ở liều trung bình khoảng 10mg/kg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế MEK, Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/077914 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế MEK là Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/077914. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/077914, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi không tế bào nhỏ, rối loạn di truyền đa hệ, u hắc tố, ung thư buồng trứng, ung thư hệ tiêu hóa, viêm khớp dạng thấp, hoặc ung thư đại trực tràng.

Theo một phương án, chất ức chế MEK hoặc Binimetinib (Hợp chất A34) được dùng ở liều khoảng 45mg, ví dụ, hai lần hằng ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều c-KIT, sự

giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC, Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế là Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347. Theo một phương án, chất ức chế một hoặc nhiều c-KIT, sự giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC là Midostaurin. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Midostaurin (Hợp chất A35), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, hội chứng loạn sản tủy xương, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, biến chứng do tiểu đường, hoặc rối loạn ngoài da.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế TOR (ví dụ, chất ức chế mTOR), Everolimus (cũng được gọi là AFINITOR; Hợp chất A36) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/085318 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, chất ức chế TOR là Everolimus (Hợp chất A36) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/085318. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Everolimus (Hợp chất A36) để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh phổi kẽ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, sarcom, thoái hóa điểm vàng do tuổi già, ung thư xương, xơ cứng não củ, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, u lympho, rối loạn thần kinh, u tế bào hình sao, ung thư cổ, ung thư thần kinh, bệnh bạch cầu, rối loạn miễn dịch, thải loại mảnh ghép, ung thư dạ dày, u hắc tố, động kinh, ung thư vú, hoặc ung thư bàng quang.

Theo một phương án, chất ức chế TOR hoặc Everolimusis (Hợp chất A36) được dùng ở liều khoảng 2,5-20mg/ ngày. Theo một phương án, hợp chất này được dùng ở liều khoảng 2,5, 5, 10, hoặc 20mg/ ngày, ví dụ, khoảng 2.5-5, 5-10, hoặc 10-20mg/ ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C, 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-

yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế của một hoặc nhiều VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C là 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u hắc tố, hoặc khối u rắn.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất chủ vận somatostatin và/ hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng, diaspartat Pasireotide (cũng được gọi là SIGNIFOR; Hợp chất A38) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất chủ vận somatostatin và/ hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng là diaspartat Pasireotide (Hợp chất A38) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với diaspartat Pasireotide (Hợp chất A38), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư nội tiết, ung thư thần kinh, ung thư da (ví dụ, u melanin), ung thư tụy, ung thư gan, hội chứng Cushing, rối loạn đường tiêu hóa, bệnh to đầu chi, rối loạn gan mật, hoặc xơ gan.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất điều biến quá trình tải nạp tín hiệu và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch, Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất điều biến quá trình tải nạp tín hiệu và/ hoặc chất

ức chế sự tạo mạch là Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Dovitinib (Hợp chất A39), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, bệnh đa u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, hoặc rối loạn thần kinh do di truyền.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế EGFR, (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2013/184757 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế EGFR là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2013/184757. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2013/184757, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, ví dụ, khối u rắn.

Theo một phương án, chất ức chế EGFR hoặc (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (Hợp chất A40) được dùng ở liều 150-250mg, ví dụ, mỗi ngày. Theo một phương án, hợp chất này được dùng ở liều khoảng 150, 200, hoặc 250mg, hoặc khoảng 150-200 hoặc 200-250mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế ALK, N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế ALK là N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-

metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh ung thư, u lympho tế bào lớn thoái biến (an anaplastic large-cell lymphoma - ALCL), ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung caxinom-NSCLC), hoặc u nguyên bào thần kinh.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IGF-1R, 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), hoặc 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/002655 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn đã được mô tả. Theo một phương án, chất ức chế IGF-1R là 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/002655. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất đã được bộc lộ

trong công bố đơn PCT số WO 2010/002655, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc sarcom.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế P-Glycoprotein 1, Valspodar (cũng được gọi là AMDRAY; Hợp chất A46) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế P-Glycoprotein 1 là Valspodar (Hợp chất A46) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Valspodar (Hợp chất A46), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc khối u kháng thuốc.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế VEGFR, sucxinat Vatalanib (Hợp chất A47) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế VEGFR là sucxinat Vatalanib (Hợp chất A47) hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với sucxinat Vatalanib (Hợp chất A47), hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IDH hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IDH là hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/141104. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với hợp chất đã được bộc lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCL-ABL hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640,

WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCL-ABL là hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế c-RAF hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế c-RAF là Hợp chất A50 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với hợp chất đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD1 như được mô tả ở đây, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế cạnh tranh ATP ERK1/2 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong Đơn quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế cạnh tranh ATP ERK1/2 là hợp chất đã được bộc lộ trong Đơn quốc tế số PCT/US2014/062913. Theo một phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với Hợp chất A51 hoặc hợp chất đã được bộc lộ trong Đơn quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể PD-1 được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ, hợp chất A8, hợp chất A17, hợp chất A23, hợp chất A24, hợp chất A27, hợp chất A29, và Hợp chất A33.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể PD-1 được dùng kết hợp với chất chống ung thư có hoạt tính đã biết trong thử nghiệm tế bào miễn dịch, ví dụ, trong một hoặc nhiều thử nghiệm huMLR, thử nghiệm tăng sinh tế bào T, và thử nghiệm tăng sinh tế bào B. Các thử nghiệm làm ví dụ được mô tả sau đây. Dựa vào thử nghiệm này, IC50 có thể được tính toán đối với mỗi chất thử nghiệm. Theo các phương án, chất chống ung

thư có IC50, ví dụ, 0-1 μM, 1-4 μM, hoặc lớn hơn 4 μM, ví dụ, 4-10 μM hoặc 4-20 μM. Theo các phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất trong số: Hợp chất A9, hợp chất A16, hợp chất A17, hợp chất A21, hợp chất A22, hợp chất A25, hợp chất A28, hợp chất A48, và Hợp chất 49.

Theo một số phương án, hợp chất A28 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A28) được dùng ở liều xấp xỉ 5-10 hoặc 10-30mg. Theo một số phương án, hợp chất A22 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A22) được dùng ở liều khoảng 200mg. Theo một số phương án, hợp chất A17 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A17) được dùng ở liều xấp xỉ 400-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A16 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A16) được dùng ở liều xấp xỉ 400-600mg qua đường miệng mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất A29 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A29) được dùng ở liều xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A24 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A24) được dùng ở liều xấp xỉ 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A23 (ceritinib) (hoặc hợp chất liên quan đến ceritinib) được dùng ở liều xấp xỉ 750mg một lần hằng ngày. Theo một số phương án, hợp chất A8 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A8) được dùng ở liều xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A5 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A5) được dùng ở liều xấp xỉ 100-125mg. Theo một số phương án, hợp chất A6 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A6) được dùng ở liều khoảng 100mg. Theo một số phương án, hợp chất A1 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A1) được dùng ở liều xấp xỉ 200-300 hoặc 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A40 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A40) được dùng ở liều xấp xỉ 150-250mg. Theo các phương án, hợp chất A10 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A10) được dùng ở liều xấp xỉ 400 đến 700mg, ví dụ, được dùng ba lần hằng tuần, 2 tuần dùng và một tuần không dùng. Theo các phương án, chất ức chế BCR-ABL được dùng ở liều xấp xỉ 20mg hai lần một ngày-80mg hai lần một ngày.

Thử nghiệm huMLR làm ví dụ và các thử nghiệm tăng sinh tế bào B hoặc tế bào T được đề xuất sau đây.

Phản ứng của tế bào lympho hỗn hợp của người

Phản ứng của tế bào lympho hỗn hợp (The Mixed Lymphocyte Reaction - MLR) là thử nghiệm chức năng mà đánh giá đáp ứng tăng sinh của tế bào lympho từ một cá

thể (cá thể đáp ứng) đối với tế bào lympho từ cá thể khác (cá thể kích thích). Để tiến hành MLR ngoại lai, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells - PBMC) từ ba thể cho được phân lập từ buffy-coats của loại HLA chưa được biết (Kantonspital Blutspendezentrum từ Bern và Aarau, Switzerland). Các tế bào này được chuẩn bị ở 2,105 trong 0,2mL môi trường nuôi cấy chứa RPMI 1640 GlutaMAX™ có huyết thanh bào thai bò 10% (fetal calf serum-FCS), 100U penixilin/ 100µg streptomyxin, 50µM 2-Mercaptoetanol. Các phản ứng 2 cách riêng lẻ được thiết lập bằng cách trộn PBMC từ hai thể cho khác nhau ở tỷ lệ 1:1 và các quy trình đồng nuôi cấy được tiến hành theo ba bản sao giống hệt nhau trong các đĩa nuôi cấy mô đáy bằng 96 giếng trong 6 ngày ở 37°C, 5% CO2, khi có hoặc khi không có phạm vi nồng độ 8 điểm của các hợp chất thử nghiệm của các hợp chất thử nghiệm. Tế bào được tạo xung điện bằng 3H-TdR (1 µCi/0,2mL) trong 16h nuôi cấy cuối cùng và hoạt tính phóng xạ hợp nhất được sử dụng làm tiêu chuẩn đánh giá sự tăng sinh tế bào. Nồng độ mà ức chế 50% đáp ứng huMLR cực đại (IC50) được tính toán đối với mỗi hợp chất. Xyclosporin được sử dụng làm đối chứng dương tính của sự ức chế huMLR.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào B của người

PBMC được phân lập mới bởi gradient mật độ Ficoll-Paque từ máu người và trải qua sự phân lập tế bào B âm tính. Tế bào B được tạo huyền phù lại trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50µg/mL gentamixin, 50µM 2-Mercaptoetanol, 1x ITS (Insulin, Transferrin và Natri selenit), 1x axit amin không thiết yếu) ở nồng độ 9,104/ giếng trong đĩa nuôi cấy đáy bằng 96 giếng. Sự kích thích tế bào B được tiến hành bởi phân tử kháng thể kháng IgM của người (30ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) hoặc bởi phối tử CD40 phối tử (3ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) khi có mặt hoặc không có phạm vi nồng độ 7 điểm của các hợp chất thử nghiệm. Sau 72h nuôi cấy ở 37°C, CO2 10%, tế bào được tạo xung điện bằng 3H-TdR (1 µCi/well) đối với 6h nuôi cấy cuối cùng. Tiếp đó, các tế bào B được thu hoạch và sự hợp nhất của thymidin được đánh giá bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy. Trong số các việc xử lý hai bản sao giống hệt nhau, giá trị trung bình được tính và các dữ liệu này được vẽ sơ đồ trong XLfit 4 để xác định các trị số IC50.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T của người

PBMC được phân lập mới bằng gradien mật độ Ficoll-Paque từ máu người và trải qua sự phân lập âm tính của tế bào T. Các tế bào T được chuẩn bị trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50µg/mL gentamixin, 50µM 2-Mercaptoetanol, 1x ITS (Insulin, Transferrin và Natri selenit), 1x axit amin không thiết yếu) ở nồng độ 8,104/ giếng trong đĩa nuôi cấy đáy bằng 96 giếng. Sự kích thích tế bào T được tiến hành bằng phân tử kháng thể kháng CD3 của người (10ug/mL) hoặc bằng phân tử kháng thể kháng CD3 của người (5µg/mL) và phân tử kháng thể kháng CD28 (1µg/mL) khi có hoặc không có phạm vi nồng độ 7 điểm của các hợp chất thử nghiệm. Sau 72h nuôi cấy ở 37°C, CO2 10%, tế bào được tạo xung điện bằng 3H-TdR (1 µCi/giếng) trong 6h nuôi cấy cuối cùng. Sự tăng sinh tế bào được đánh giá bằng sự hợp nhất của thymidin cho phép xác định IC50 đối với mỗi hợp chất thử nghiệm.

Các chất điều biến giảm của hệ thống miễn dịch

Theo phương án khác, các phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây được sử dụng để sản xuất peptit hoặc kháng thể kháng idiotyp (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," World Allergy Organiz. J. 3(6):195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet kháng-Gpiiia Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Bệnh nhân," J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) hoặc chất bắt chước (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human kháng-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Target TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm. 2010:674363) của B7-H1 hoặc PD-1. Các phân tử này dùng làm chất thay thế đối với PD-1, và do đó việc sử dụng chúng cho đối tượng điều biến giảm hệ thống miễn dịch của đối tượng bằng cách bắt chước hoặc tạo thuận lợi cho việc gắn kết B7-H1-PD-1. Các phân tử này có tính hữu dụng trong việc điều trị bệnh vật chủ chống mảnh ghép. Tương tự, kháng thể chủ vận mà i) làm tăng sự gắn kết giữa các kháng thể này và thụ thể/ phối tử này hoặc ii) phát động sự tải nạp tín hiệu khi được gắn trực tiếp với B7-H1 hoặc PD-1, có có tính hữu dụng làm các chất chủ vận của sự truyền tín hiệu B7-H1-PD-1 và do đó có tính hữu dụng trong việc điều trị bệnh viêm và tự miễn, bằng hoạt tính thụ thể chủ vận trực tiếp hoặc gián tiếp.

Kháng thể đặc hiệu kép, có gắn kết đặc hiệu miễn dịch đối với cả PD-1 và B7-H1 có khả năng gắn kết với tế bào APC và tế bào T, và do đó tạo thuận lợi cho sự đồng định vị của các tế bào APC và tế bào T. Sự đồng định vị này tạo thuận lợi cho khả năng các tế bào này gắn kết với nhau qua các phân tử B7-H1 và PD-1 mà không được tạo phức với kháng thể, hoặc bởi các phân tử đồng ức chế. Sự gắn kết này tạo sự điều biến giảm của hệ thống miễn dịch của thể nhận.

Sự điều biến giảm hệ thống miễn dịch có thể mong muốn trong việc điều trị bệnh viêm và bệnh tự miễn, và bệnh vật chủ chống mảnh ghép (graft vs. host disease - GvHD). Ví dụ về các rối loạn tự miễn có thể được điều trị bằng cách dùng kháng thể theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh rụng tóc từng mảng, viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng phospholipit, bệnh tự miễn Addison, bệnh tự miễn tuyến trên thận, bệnh tan máu tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm buồng trứng và viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh Behcet, bệnh bóng nước dạng pemphigus, bệnh cơ tim, bệnh viêm da dạng celiac sprue-dermatitis, hội chứng rối loạn chức năng gây mệt mỏi mạn tính (chronic fatigue immune dysfunction syndrome - CFIDS), bệnh thoái hóa viêm đa thần kinh ngoại biên mạn tính, hội chứng Churg-Strauss, bệnh bọng nước pemphigoid thể sẹo, hội chứng CREST, bệnh ngưng kết tố lạnh, bệnh Crohn, luput dạng đĩa, bệnh tăng hỗn hợp nguyên phát cryoglobulin trong máu, bệnh đau cơ xơ hóa –viêm xơ cơ, viêm cầu thận, bệnh Graves, bệnh Guillain-Barre, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh xơ phổi vô căn, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu nguyên phát (idiopathic thrombocytopenia purpura - ITP), bệnh thần kinh IgA, bệnh viêm khớp thiếu niên, bệnh liken phẳng, bệnh luput ban đỏ, bệnh Meniere, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm tủy-thị thần kinh (Neuromyelitis optica - NMO), bệnh tiểu đường typ 1 hoặc bệnh tiểu đường qua trung gian miễn dịch, bệnh nhược cơ, bệnh bọng nước, bệnh thiếu máu tăng sắc nghiêm trọng, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh viêm nhiều sụn, hội chứng đa tuyến, bệnh đau đa cơ do thấp khớp, bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm bì cơ, bệnh thiếu agammaglobulin nguyên phát, bệnh sơ gan mật nguyên phát, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, hiện tượng Raynauld, hội chứng Reiter, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh u hạt, bệnh xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, hội chứng người cứng, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh luput ban đỏ, viêm động mạch takayasu, viêm động mạch trán /viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm tủy

ngang, bệnh viêm đại tràng loét, bệnh viêm màng bồ đào, các bệnh viêm mạch chẳng hạn như viêm mạch viêm da dạng herpes, bệnh, và *bệnh* u hạt Wegener.

Ví dụ về các rối loạn viên mà có thể được ngăn ngừa, điều trị hoặc được kiềm chế theo các phương pháp của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hen, bệnh viêm não, bệnh viêm đường ruột, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), rối loạn dị ứng, sốc nhiễm khuẩn, bệnh xơ phổi, bệnh lý cột sống không phân biệt, bệnh khớp không phân biệt, bệnh viêm khớp, bệnh tiêu xương do viêm, và bệnh viêm mạn tính do sự truyền nhiễm virut hoặc vi khuẩn.

Do đó, kháng thể và mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có tính hữu dụng trong việc điều trị các bệnh viêm và tự miễn.

Sử dụng trong chẩn đoán

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chẩn đoán để phát hiện sự có mặt của protein PD-1 in vitro (ví dụ, trong mẫu sinh học, chẳng hạn như sinh thiết mô, ví dụ, từ mô ung thư) hoặc in vivo (ví dụ, tạo ảnh in vivo ở đối tượng). Phương pháp này bao gồm: (i) cho mẫu tiếp xúc với phân tử kháng thể được mô tả ở đây, hoặc cho đối tượng này dùng phân tử kháng thể; (tùy ý) (ii) tiếp xúc với mẫu tham chiếu, ví dụ, mẫu đối chứng (ví dụ, mẫu sinh học đối chứng, chẳng hạn như huyết tương, mô, sinh thiết) hoặc đối tượng đối chứng)); và (iii) phát hiện sự tạo phức hợp giữa phân tử kháng thể, và mẫu hoặc đối tượng, hoặc mẫu đối chứng hoặc đối tượng, trong đó sự thay đổi, ví dụ, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê, về sự tạo phức hợp trong mẫu hoặc đối tượng so với mẫu đối chứng hoặc đối tượng biểu thị sự có mặt của PD-1 trong mẫu. Phân tử kháng thể có thể được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng chất có thể được phát hiện để tạo thuận lợi cho việc phát hiện kháng thể được gắn hoặc không được gắn. Các chất có thể được phát hiện bao gồm các enzym khác nhau, nhóm nhân tạo, nguyên liệu huỳnh quang, nguyên liệu phát quang và nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ, như được mô tả ở trên và được mô tả cụ thể hơn sau đây.

Thuật ngữ "mẫu" như nó đề cập mà được sử dụng để phát hiện polypeptit bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tế bào, dịch tan tế bào, protein hoặc dịch chiết màng của tế bào, dịch cơ thể, hoặc mẫu mô.

Sự tạo phức giữa phân tử kháng thể và PD-1có thể được phát hiện bằng cách đánh giá hoặc quan sát phân tử gắn kết được gắn với kháng nguyên PD-1 hoặc phân tử

gắn kết không được gắn kết. Các thử nghiệm phát hiện thông thường có thể được sử dụng, ví dụ, các thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assays - ELISA), thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay-RIA) hoặc thử nghiệm hóa mô miễn dịch. Alternative to labeling the phân tử kháng thể, sự có mặt của PD-1 có thể được thử nghiệm trong mẫu bằng thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh sử dụng các mẫu được đánh dấu bằng chất có thể được phát hiện và phân tử kháng thể không được đánh dấu. Trong thử nghiệm này, mẫu sinh học, các mẫu đã được đánh dấu và phân tử kháng thể được kết hợp và lượng mẫu đã được đánh dấu mà được gắn kết với phân tử gắn kết không được đánh dấu được xác định. Lượng PD-1 trong mẫu tỷ lệ nghịch với lượng mẫu đã được đánh dấu mà được gắn kết với phân tử kháng thể.

Axit Nucleic

Sáng chế cũng mô tả đặc tính axit nucleic có trình tự nucleotit mà mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ và các CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến của các phân tử kháng thể kháng PD-1, như được mô tả ở đây. Ví dụ, sáng chế mô tả đặc tính axit nucleic thứ nhất và thứ hai lần lượt mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD1 được chọn từ một hoặc nhiều phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây. Axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần giống (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc mà khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với các trình tự nêu trong các bảng ở đây.

Theo các phương án nhất định, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ). Theo các phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc

nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ). Vẫn theo phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ).

Theo các phương án nhất định, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Theo phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai hoặc ba CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Vẫn theo phương án khác axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR hoặc gấp khúc xoắn siêu biến từ vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây).

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả đặc tính tế bào vật chủ và vectơ chứa axit nucleic đã được mô tả ở đây. Các axit nucleic này có thể có trong một vectơ hoặc các vectơ riêng biệt có trong cùng một tế bào vật chủ hoặc tế bào vật chủ riêng biệt, như được mô tả chi tiết hơn sau đây.

Vectơ

Cũng được đề xuất ở đây là các vectơ chứa các trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án, vectơ này chứa nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án, vectơ này chứa các trình tự nucleotit được mô tả ở đây. Vectơ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở virut, plasmit, cosmit, thực khuẩn thể lamda hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo ở nấm men (yeast artificial chromosome -YAC).

Nhiều hệ thống vectơ có thể được sử dụng. Ví dụ, một nhóm các vectơ sử dụng các thành phần ADN được dẫn xuất từ các virut ở động vật chẳng hạn như, ví dụ, virut gây u nhú ở bò, virut polyoma, adenovirut, virut gây bệnh đậu mùa, baculovirut, retrovirut (virut sarcom Rous, MMTV hoặc MOMLV) hoặc virut SV40. Nhóm các vectơ khác sử dụng các thành phần ARN được tạo dẫn xuất từ các virut ARN chẳng hạn như virut Semliki Forest, virut Eastern Equine Viêm não và Flavivirut.

Ngoài ra, các tế bào mà đã tích hợp ổn định ADN vào nhiễm sắc thể của chúng có thể được chọn bằng cách giới thiệu một hoặc nhiều chỉ thị mà cho phép lựa chọn các tế bào vật chủ đã được chuyển nhiễm. Chỉ thị này có thể cung cấp, ví dụ, prototropy cho vật chủ khuyết dưỡng, tính kháng dioxit (ví dụ, kháng sinh), hoặc tính kháng đối với các kim loại nặng chẳng hạn như đồng, hoặc tương tự. Gen chỉ thị chọn lọc có thể được liên kết trực tiếp với các trình tự ADN cần được biểu hiện, hoặc đưa vào cùng một tế bào bằng cách đồng biến nạp. Các thành phần khác cũng có thể cần thiết cho việc tổng hợp tối ưu của mARN. Các thành phần này có thể bao gồm các tín hiệu ghép nối, cũng như promotơ phiên mã, yếu tố tăng cường, và các tín hiệu kết thúc.

Khi vectơ biểu hiện hoặc trình tự ADN chứa các cấu trúc này được chuẩn bị để biểu hiện, vectơ biểu hiện này có thể được chuyển nhiễm hoặc đưa vào tế bào vật chủ thích hợp. Các công nghệ khác nhau có thể được sử dụng để đạt được điều này, chẳng hạn như, ví dụ, dung hợp tế bào trần, kết tủa canxi phosphat, xung điện, tải nạp retrovirut, chuyển nhiễm virut, súng bắn gen, chuyển nhiễm lipit hoặc các công nghệ thông thường khác. Trong trường hợp dung hợp tế bào trần, các tế bào được cho sinh trưởng trong môi trường và được sàng lọc đối với hoạt tính thích hợp. Các phương pháp và điều kiện nuôi cấy các tế bào chuyển nhiễm thu được và các phương pháp và điều kiện phục hồi

phân tử kháng thể được sản xuất là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa tùy thuộc vào vectơ biểu hiện cụ thể và tế bào vật chủ động vật có vú, trên cơ sở bản mô tả này.

Tế bào

Sáng chế cũng đề xuất các tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, các tế bào vật chủ được thiết kế di truyền để chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể.

Theo một phương án, các tế bào vật chủ được thiết kế di truyền bằng cách sử dụng casset biểu hiện. Thuật ngữ "casset biểu hiện" dùng để chỉ các trình tự nucleotit, có khả năng tác động đến sự biểu hiện của gen ở vật chủ phù hợp với các trình tự này. Các casset này có thể bao gồm promotơ, khung đọc mở có hoặc không có intron, và tín hiệu kết thúc. Các yếu tố bổ sung mà cần hoặc hữu ích trong việc tác động đến sự biểu hiện cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn như, ví dụ, promotơ cảm ứng.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào vật chủ chứa vectơ được mô tả ở đây.

Tế bào này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở tế bào nhân thực, tế bào vi khuẩn, tế bào côn trùng hoặc tế bào người. Các tế bào nhân thực thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tế bào Vero, tế bào HeLa, tế bào COS, tế bào CHO, tế bào HEK293, tế bào BHK và tế bào MDCKII. Các tế bào côn trùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tế bào Sf9.

Bảng 1. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit đối với các phân tử kháng thể của chuột, khảm và được làm giống như của người. Các phân tử kháng thể bao gồm mAb BAP049 của chuột, mAbs BAP049-chi khảm và BAP049-chi-Y khảm, và mAbs BAP049-hum01 đến BAP049-hum16 được làm giống như của người và BAP049-dòng-A đến BAP049-dòng-E. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và

chuỗi nhẹ, và trình tự axit amin và trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện.

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO: 7	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVT VSA
SEQ ID NO: 9	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA

		CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTG SGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYC QNDYSYPCTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAAC TGTTGATCTTCTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGT AACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTGCACGTT CGGAGGGGGGACCAAGCTGGA AATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS

SEQ ID NO: 19	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 21	ADN HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT

		GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA

		CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 23	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA

		CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG

		CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTG SGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYC QNDYSYPCTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAAC TGTTGATCTTCTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGT AACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTGCACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTG SGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYC QNDYSYPCTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 27	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAAC TGTTGATCTTCTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGT AACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTGCACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 19	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT

		GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 21	ADN HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT

		CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA

		VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 23	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCK ASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTS LTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTG GGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGGT GAGGCAGAGGCCTGGACAAGG CCTTGAGTGGATTGGAAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACA

		CATCCTCCACCACAGCCTACAT GCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA

		GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTG SGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYC QNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAAC TGTTGATCTTCTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGT AACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC KSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTG SGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYC QNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAAC

		TGTTGATCTTCTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCTGATC GCTTCACAGGCAGTGGATCTGT AACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACC TGGCAGTTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT

		GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC

		AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS

		GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGATGATT TTGCAACTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGATGATT TTGCAACTTATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA

		GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP

		SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC

		AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGS GYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGATCCCACCTC GATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATT AATAACATAGAATCTGAGGATG

		CTGCATATTACTTCTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGS GYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGATCCCACCTC GATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATT AATAACATAGAATCTGAGGATG CTGCATATTACTTCTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG

		TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC

		GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGS GYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGATCCCACCTC GATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATT AATAACATAGAATCTGAGGATG CTGCATATTACTTCTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGS GYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGATCCCACCTC GATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATT AATAACATAGAATCTGAGGATG CTGCATATTACTTCTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA

		TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT

		CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT

		CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR

		VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC

		ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG

		AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC

		CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

		PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA

		AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTC CACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ

		NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTC CACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT

		AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA

		AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA

		GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 63	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC

		TCCTGATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA

		GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA

		GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS

		GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA

		GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP

		SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC

		AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC

		TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDLSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTV SS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG

		TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGA TCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CCTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC

		GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG

		TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT

		CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT

		CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR

		VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC

		ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCTGCAGA

		AGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAG GTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCT GCAACATATTACTGTCAGAATG ATTATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPG QSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTC CATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCTGCAGA AGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAG GTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCT GCAACATATTACTGTCAGAATG ATTATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCT

		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

		PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACAT GGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA

		AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	ADN VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTG GACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTAACCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTC CTGATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAG GTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCT GCAACATATTACTGTCAGAATG ATTATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCK SSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ

		NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	ADN LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCC ACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTG GACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTAACCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTC CTGATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAG GTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCT GCAACATATTACTGTCAGAATG ATTATAGTTATCCGTACACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT

		AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 83	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGAT CAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTACTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGAT CAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA

		TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTACTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA

		GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTC CAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC

		TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 83	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGAT CAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA

		GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTACTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCA CCACTTACTGGATGCACTGGAT CAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAACA GATTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGT ACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTACTGGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGTCCTCCGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA

		GGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGG CCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCAGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTACCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS

		GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA

		GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQAPGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 87	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACA ATTCCAAGAACACGCTGTATCT TCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQAPGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP

		SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO: 89	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTG TAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGG TGCGACAGGCCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATT TATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACA ATTCCAAGAACACGCTGTATCT TCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACT GTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTC CCCCATGCCCACCGTGCCCAGC ACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA TCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC

		AACTGGTACGTGGATGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCT GGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC

		TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTC CAGACTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCT GCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAA CTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-dòng-A HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 90	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGGT GCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCT ATCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACA AGTCCACCTCCACCGCCTACAT GGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GCACCCGGTGGACAACCGGCAC AGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
SEQ ID NO: 92	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC

		AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGGT GCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCT ATCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACA AGTCCACCTCCACCGCCTACAT GGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GCACCCGGTGGACAACCGGCAC AGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTG CTTCTACCAAGGGGCCCAGCGT GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCA GAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGG CCCACCCTGCCCCCCCTGCCCA GCCCCCGAGTTCCTGGGCGGAC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTA ACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGTAAGGTCTCCAACAA GGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGT CTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA AGGGCTTCTACCCAAGCGACAT

		CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAA CGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-dòng-A LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CTGCCACCCTGTCACTGTCTCCA GGCGAGAGAGCTACCCTGTCCT GCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGAGTTTACCCTGACCATCTC CAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 94	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CTGCCACCCTGTCACTGTCTCCA GGCGAGAGAGCTACCCTGTCCT GCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGAGTTTACCCTGACCATCTC CAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTC CCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC TGCTGAACAACTTCTACCCCAG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA GGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGC CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-dòng-B HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCA CTACCTACTGGATGCACTGGGT

		CCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCT ACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATA AGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
SEQ ID NO: 96	ADN HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCA CTACCTACTGGATGCACTGGGT CCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCT ACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATA AGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCG CTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT

		GTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGC TGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAG GATTACTTCCCGGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACC TTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTC CGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG GTGGTCACGGTGCCTTCATCTA GCCTGGGTACCAAGACCTACAC TTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGC GCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCG CCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAG CCCAAGGACACTTTGATGATTT CCCGCACCCCTGAAGTGACATG CGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCA ATTGGTACGTGGATGGCGTCGA GGTGCACAACGCCAAAACCAAG CCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTG CTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAG ACCATCTCGAAAGCCAAGGGAC AGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCT CATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCG TGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCGGAAAACAACTACAAGACC ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAG ACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTG GGA
BAP049-dòng-B LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ADN VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCAC CCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGCAGCCCGAGGATATC GCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTC GGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	ADN LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCAC CCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGCAGCCCGAGGATATC GCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTC

		GGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCA GCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGG GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCC TGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-dòng-C HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 90	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGGT GCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCT ATCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACA AGTCCACCTCCACCGCCTACAT GGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GCACCCGGTGGACAACCGGCAC AGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR

		VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
SEQ ID NO: 92	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGGT GCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCT ATCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACA AGTCCACCTCCACCGCCTACAT GGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GCACCCGGTGGACAACCGGCAC AGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTG CTTCTACCAAGGGGCCCAGCGT GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCA GAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGG CCCACCCTGCCCCCCCTGCCCA

		GCCCCCGAGTTCCTGGGCGGAC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTA ACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGTAAGGTCTCCAACAA GGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGT CTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA AGGGCTTCTACCCAAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAA CGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-dòng-C LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 99	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CCGACTTCCAGTCCGTGACCCC CAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA

		AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CCGACTTCCAGTCCGTGACCCC CAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTC CCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC TGCTGAACAACTTCTACCCCAG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA GGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGC

		CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-dòng-D HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGAT CCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCT ACCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GTACCAGATGGACCACCGGAAC CGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

		VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCA CCACCTACTGGATGCACTGGAT CCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCT ACCCTGGCACCGGCGGCTCCAA CTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACT GTACCAGATGGACCACCGGAAC CGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCCG CTTCTACCAAGGGGCCCAGCGT GTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCA GAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGGGTGGAGAGCAAGTACGG CCCACCCTGCCCCCCCTGCCCA GCCCCCGAGTTCCTGGGCGGAC CCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTA ACAGCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGTAAGGTCTCCAACAA GGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA

		AAGACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGT CTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA AGGGCTTCTACCCAAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGA CAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAA CGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-dòng-D LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CTGCCACCCTGTCACTGTCTCCA GGCGAGAGAGCTACCCTGTCCT GCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ

		NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 105	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCC CTGCCACCCTGTCACTGTCTCCA GGCGAGAGAGCTACCCTGTCCT GCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCT GGACTCCGGCAACCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACC CGGGAATCTGGCGTGCCCTCTA GATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCCACCTACTACTGCCAGAACG ACTACTCCTACCCCTACACCTTC GGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTC CCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC TGCTGAACAACTTCTACCCCAG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA GGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGC CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-dòng-E HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT

		AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCA CTACCTACTGGATGCACTGGGT CCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCT ACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATA AGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
SEQ ID NO: 96	ADN HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAG GCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCA CTACCTACTGGATGCACTGGGT CCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCT ACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATA

		AGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCG CTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCC GGAGCACTAGCGAATCCACCGC TGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAG GATTACTTCCCGGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACC TTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTC CGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG GTGGTCACGGTGCCTTCATCTA GCCTGGGTACCAAGACCTACAC TTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGC GCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCG CCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAG CCCAAGGACACTTTGATGATTT CCCGCACCCCTGAAGTGACATG CGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCA ATTGGTACGTGGATGGCGTCGA GGTGCACAACGCCAAAACCAAG CCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTG CTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAG ACCATCTCGAAAGCCAAGGGAC AGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCT CATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCG TGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCGGAAAACAACTACAAGACC ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAG ACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCA GATGGCAGGAGGGAAATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAA

		GCCCTGCACAACCACTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTG GGA
BAP049-dòng-E LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 106	ADN VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCAC CCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAAGCCCCTAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTC GGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	ADN LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCAC CCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAAGCCCCTAGACT

		GCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGGAAGCCGAGGACGCC GCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTC GGTCAAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCA GCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCCGG GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCC TGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT GCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		

SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT GCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC

SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC

SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum09 LC		

SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC

SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AC
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC

SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGG TTCTAACTTCGATGAGAAGTTC AAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTT AT
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAAATCAAAAGAACTT CTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-dòng-A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCG GCTCCAACTTCGACGAGAAGTT CAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTT AT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTT AT
BAP049-dòng-A LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGG ACTCCGGCAACCAGAAGAACTT CCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCT ACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCG GCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-dòng-B HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC

SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCG GCTCTAACTTCGACGAGAAGTT TAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCT AC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCT AC
BAP049-dòng-B LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGG ATAGCGGTAATCAGAAGAACTT CCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-dòng-C HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCG GCTCCAACTTCGACGAGAAGTT CAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTT AT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTT AT
BAP049-dòng-C LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGG ACTCCGGCAACCAGAAGAACTT CCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCT ACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCG GCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-dòng-D HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCG GCTCCAACTTCGACGAGAAGTT CAAGAAC

SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-dòng-D LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-dòng-E HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-dòng-E LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Bảng 2. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAbs BAP049-hum01 được làm giống như của người đến BAP049-hum16 và BAP049-Dòng-A to BAP049-Dòng-E

	Trình tự axit amin	Trình tự nucleotit

VHFW 1 (kiểu a)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA (SEQ ID NO: 150)
VHFW 1 (kiểu b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW 2 (kiểu a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW 2 (kiểu b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW 2 (kiểu c)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW 3 (kiểu a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCC

		TGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTAC TGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)
VHFW 3 (kiểu b)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA GAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW 4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTC CTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTC TAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTC CTCC (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (kiểu a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTI TC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTT CCAGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGA CCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (kiểu b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCAC CCTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTA CCCTGTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTAC CCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTA CACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (kiểu c)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASI SC (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)

VLFW1 (kiểu d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASI SC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1 (kiểu e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (kiểu a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCC CAGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCC TAGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (kiểu b)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCC TAAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC TAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (kiểu c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (kiểu a)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEAEDAATYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACA TATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGG CTCTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCT CCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACC TACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG TAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACC TACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (kiểu b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINN IESEDAAYYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGG GTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTA ATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATAT TACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)

VLFW3 (kiểu c)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACT TATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGG CTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCT CCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACC TACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (kiểu d)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGG ATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACA TATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG TAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACC TACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA A (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAA G (SEQ ID NO: 211)

Bảng 3. Trình tự axit amin vùng cố định của chuỗi nặng IgG của người và chuỗi nhẹ kapa của người

HC	Trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG4 (S228P) (đánh số theo EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	Trình tự axit amin vùng cố định kapa của người

	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	Trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG4 (S228P) cùng với lysin đầu C (K) (đánh số theo EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	IgG1 loại dại ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (N297A) (đánh số theo EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (D265A, P329A) (đánh số theo EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK

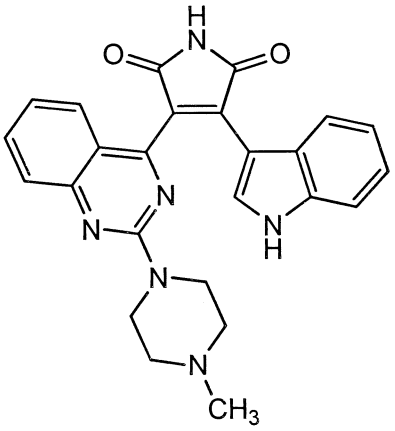
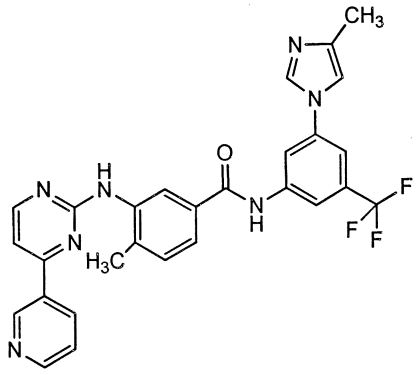
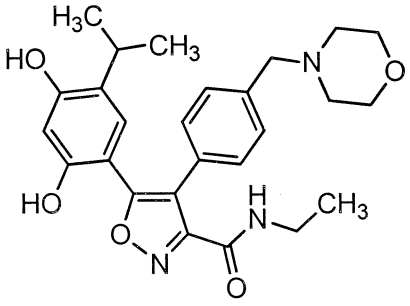
	EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (L234A, L235A) (đánh số theo EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

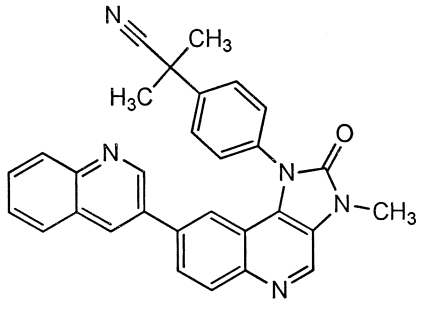
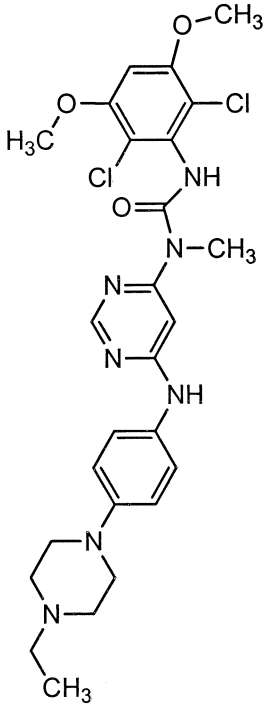
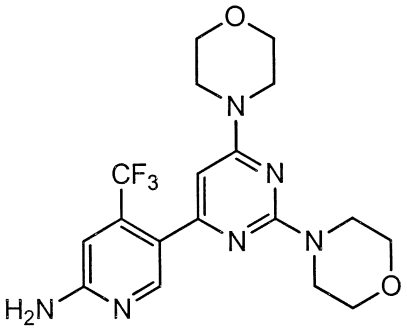
Bảng 4. Trình tự axit amin của các trình tự dẫn đầu trên chuỗi nhẹ và chuỗi nhẹ đối với mAbs BAP049-Dòng-A to BAP049-Dòng-E được làm giống như của người

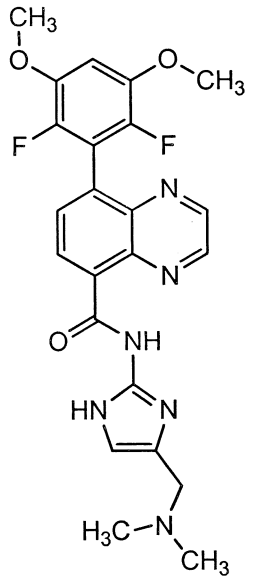
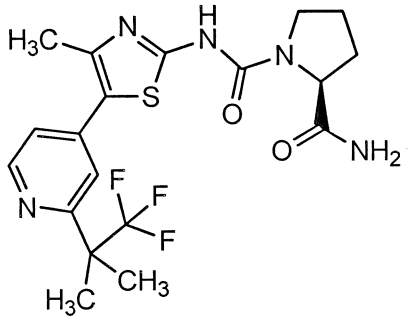
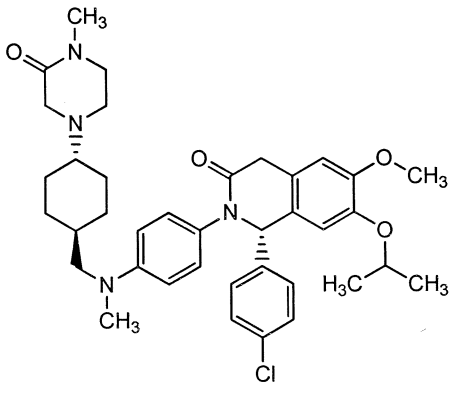
BAP049-Dòng-A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Dòng-B	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-Dòng-C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Dòng-D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Dòng-E	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

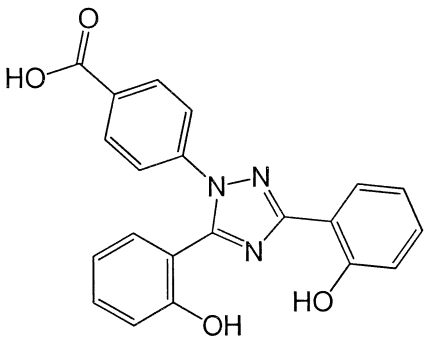
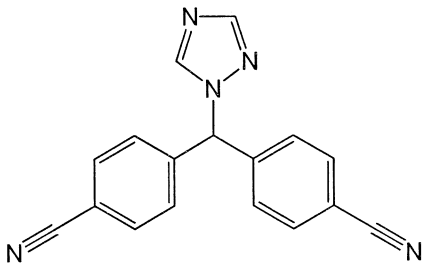
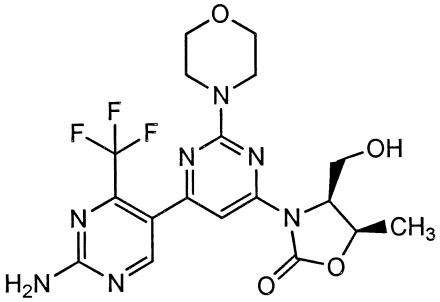
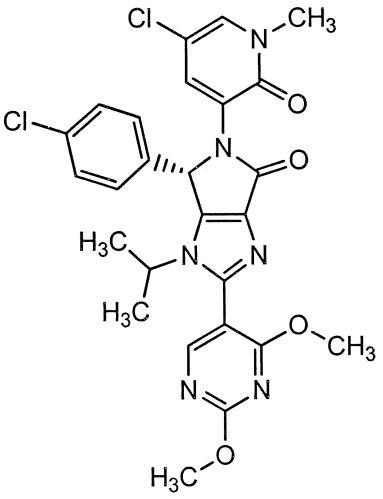
Bảng 5. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.
Bảng 6. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.
Bảng 7. Các chất có tác dụng điều trị bệnh được chọn mà có thể được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1, ví dụ, dưới dạng một chất hoặc kết hợp với các chất điều

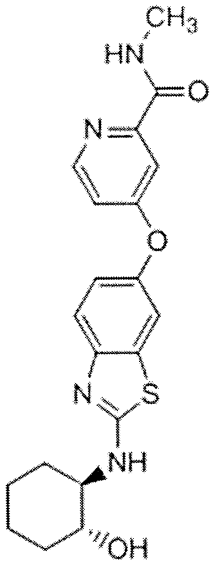
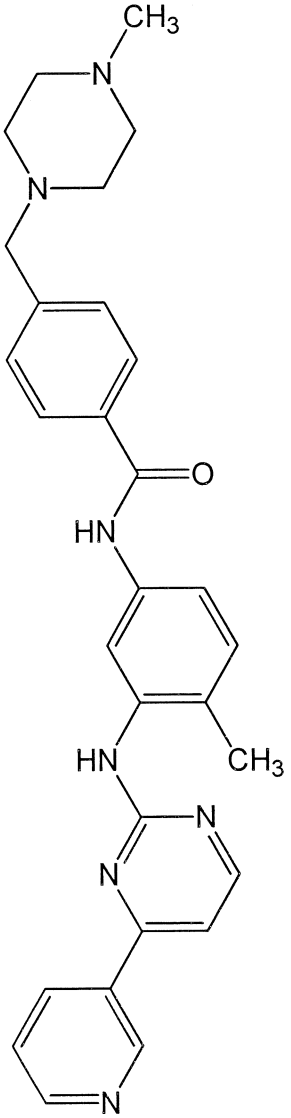
biến miễn dịch được mô tả ở đây. Mỗi tài liệu được liệt kê trong Bảng này được đưa vào đây bằng cách tham khảo toàn bộ, bao gồm tất cả các công thức cấu trúc trong đó.

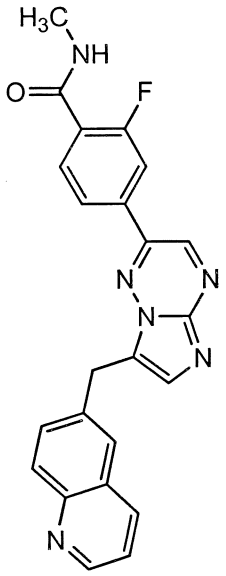
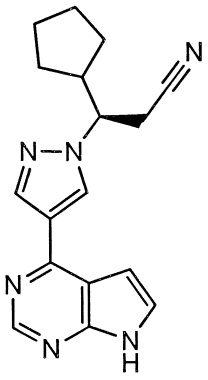
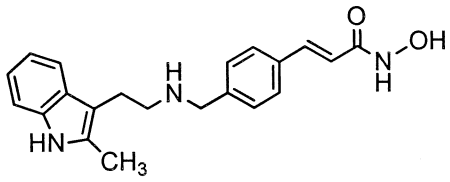
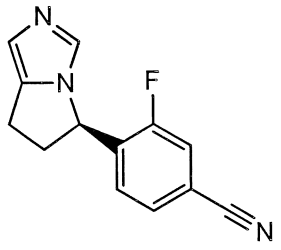
Tên hợp chất	Tên chung Tên thương mại	Cấu trúc của hợp chất	Patent / Đơn yêu cầu cấp patent Các công bố đơn
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohydrat TASIGNA ®	 $HCl \bullet H_2O$	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

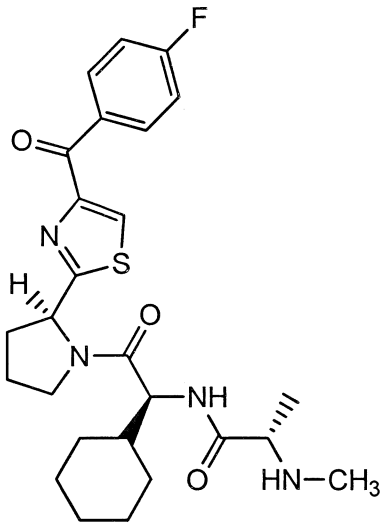
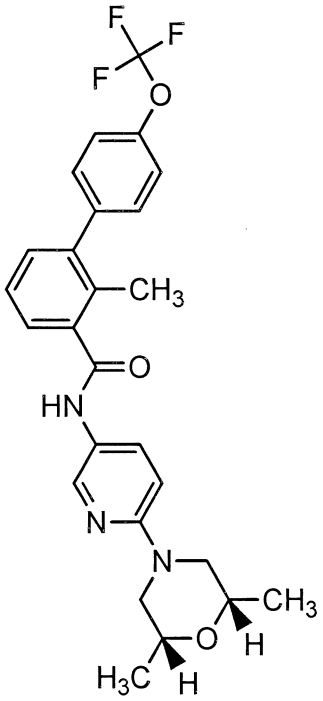
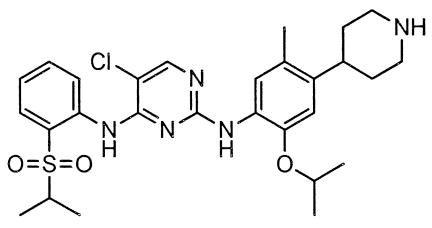
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	Buparlisib		WO 2007/084786

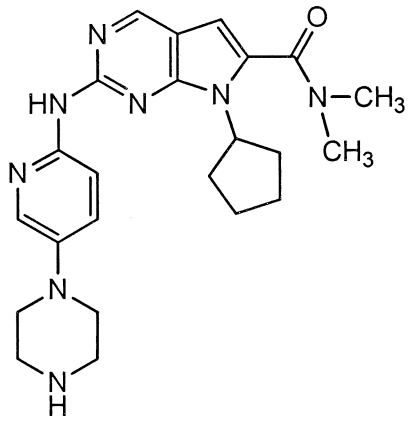
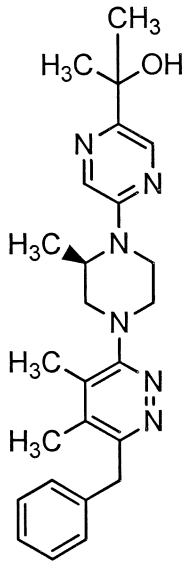
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		chất ức chế CYP17	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

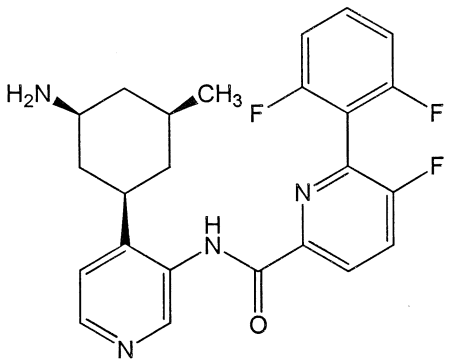
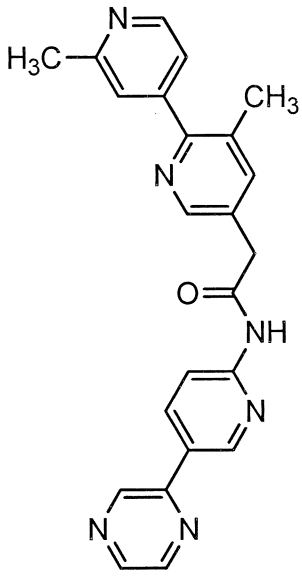
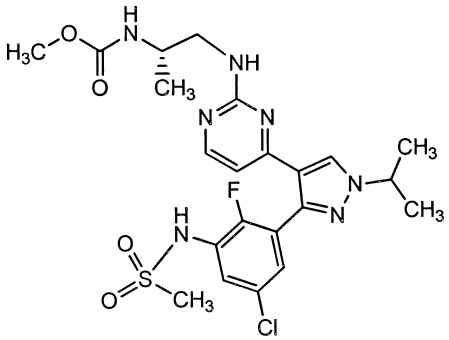
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

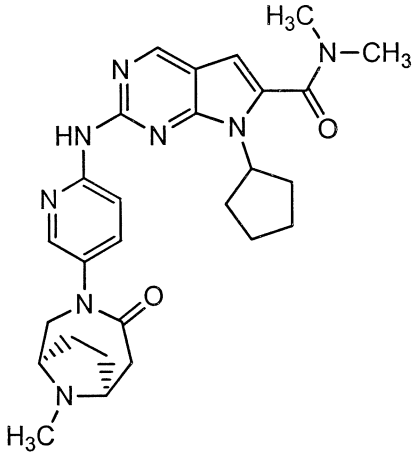
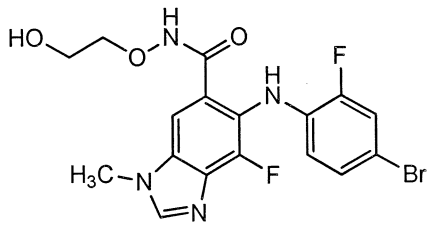
A15			WO 2005/073224
A16	Imatinib mesylat GLEEVEC ®	 Mesylat	WO 1999/003854

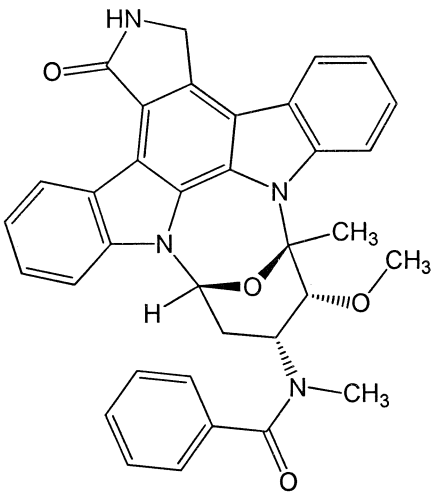
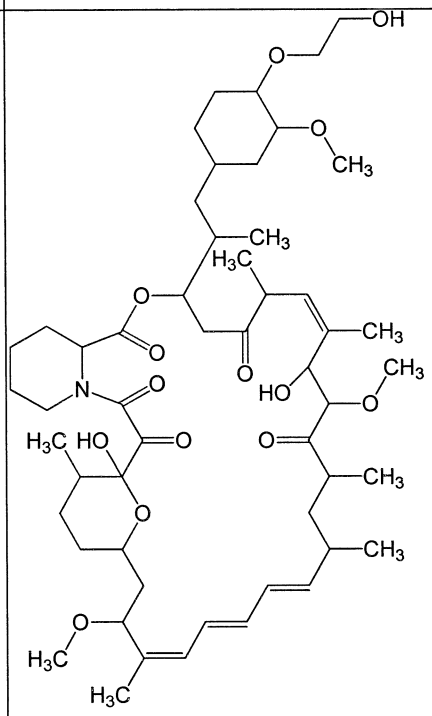
A17		 Muối dihydroclorua	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	Ruxolitinib Phosphat JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

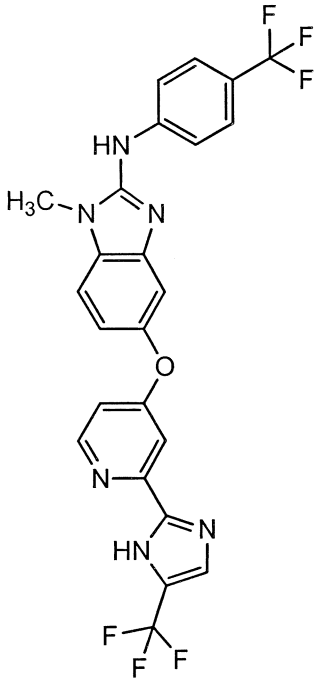
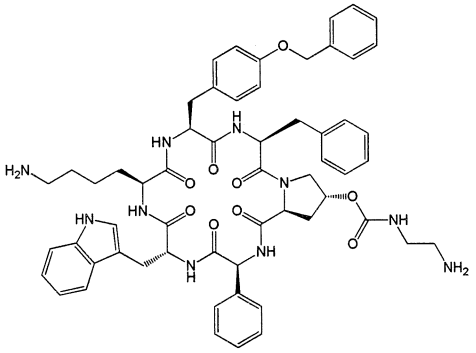
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	Sonidegib phosphat		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	ceritinib ZYKADIA ™		WO 2008/073687 US 8,039,479

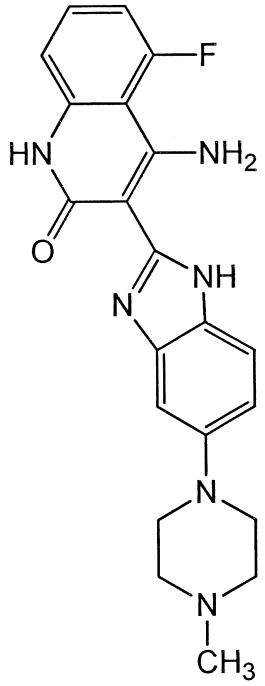
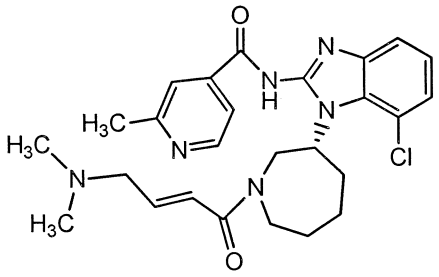
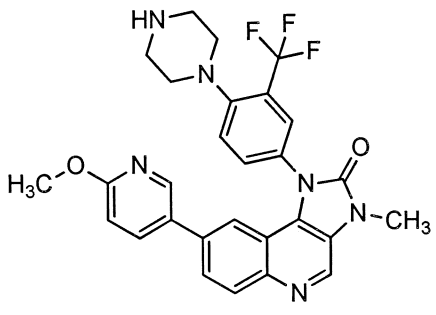
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		Kháng thể đơn dòng của người đối với PRLR	US 7,867,493

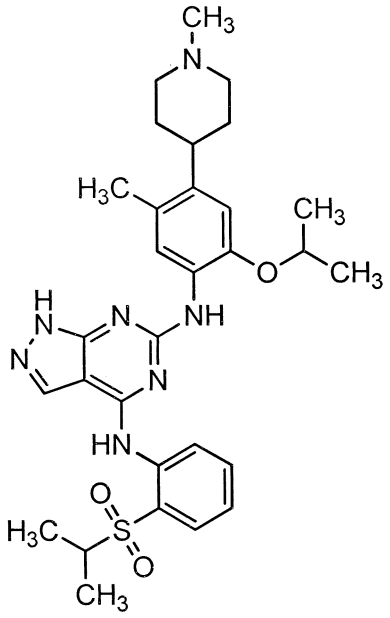
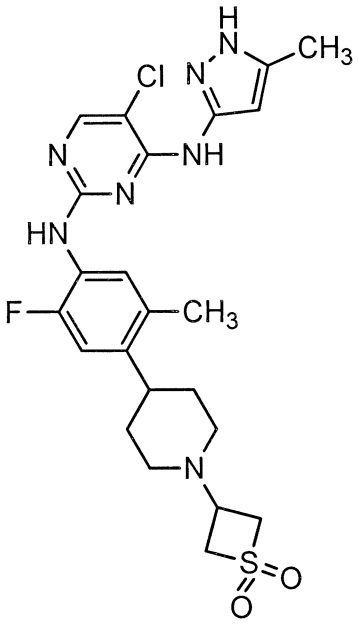
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927

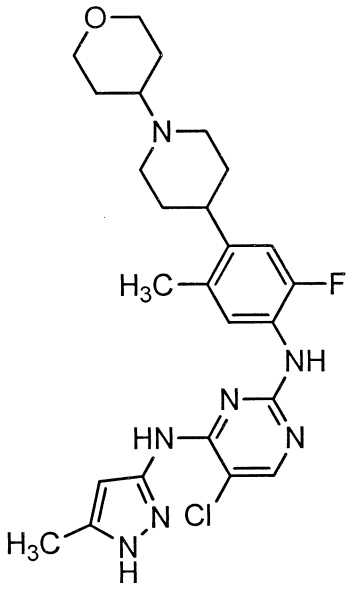
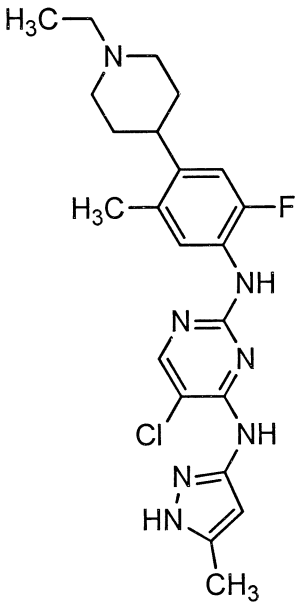
A30			WO 2011/101409
A31		Kháng thể đơn dòng của người đối với HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		Thể liên hợp kháng thể dược chất (Antibody Drug Conjugate-ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (see Table 1, paragraph [00191]) Linker: SMCC (see paragraph [00117] Payload: DM1 (see paragraph [00111] See also Claim 29
A33		Kháng thể đơn dòng hoặc Fab đối với M-CSF	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914

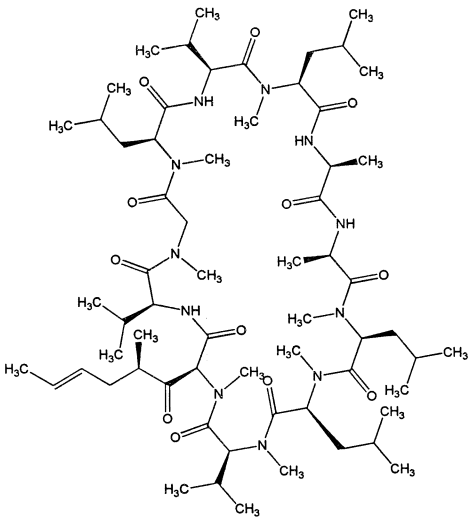
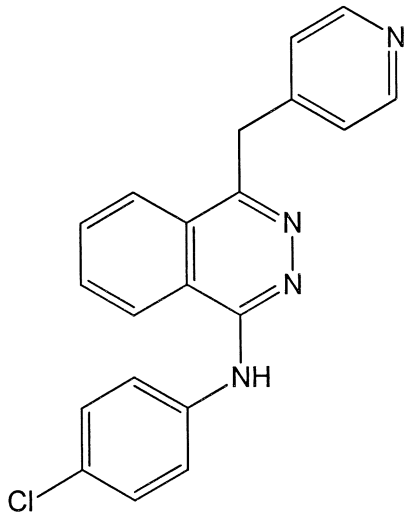
A35	Midostaurin		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	Everolimus AFINITOR ®		WO 2014/085318

A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	Diaspartat Pasireotit SIGNIFOR ®		WO2002/010192 US 7,473,761

A39	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

			
A45			WO 2010/002655

A46	Valspodar AMDRAY TM		EP 296122
A47	Sucxinat Vatalanib	 sucxinat	WO 98/35958
A48		chất ức chế IDH	WO2014/141104
A49		chất ức chế BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		chất ức chế cRAF	WO2014/151616

A51		chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được nêu nhằm hỗ trợ trong việc hiểu rõ sáng chế mà không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ.

Ví dụ 1: Quy trình làm giống như của người kháng thể kháng PD-1, BAP049

Kháng thể đơn dòng kháng PD-1 của của chuột BAP049 được làm giống như của người. Thu được các trình tự và các mẫu thử nghiệm của mười sáu dòng BAP049 được làm giống như của người có các trình tự vùng biến đổi độc nhất. Các dòng này được phân tích thêm đối với các chức năng sinh học của chúng (ví dụ, gắn kết kháng nguyên và phong bế phối tử), đặc trưng cấu trúc, và sự biểu hiện tạm thời trong tế bào CHO.

Ví dụ 1.1: Công nghệ và quy trình làm giống như của người

Quy trình làm giống như của người của BAP049 được tiến hành bằng cách sử dụng thư viện tái tổ hợp của khung vùng biến đổi dòng mầm của người (frameworks-FW). Công nghệ này đòi hỏi việc chuyển CDR của của chuột trong khung đến thư viện các vùng biến đổi của người (variable regions-VRs) mà đã được tạo cấu trúc bằng cách kết hợp ngẫu nhiên các trình tự FW1, FW2 và FW3 dòng mầm của người. Chỉ một trình tự FW4 được sử dụng, đó là WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169) đối với chuỗi nặng (HC) (phân nhóm HC của người I theo Kabat của người, Số 21) và FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208) đối với chuỗi nhẹ (LC) (phân nhóm κ của người I theo Kabat, No. 5). Thư viện các trình tự VR được dung hợp với các trình tự vùng cố định (CR) của người, IgG4(S228P) của người của HC và CR κ của người của LC, và thư viện thu được của toàn bộ IgG được biểu hiện trong tế bào CHO để sàng lọc. Quy trình sàng lọc được tiến hành với dịch nổi nuôi cấy mô đánh giá ái lực gắn kết trên các tế bào biểu hiện kháng nguyên ở dạng ELISA tế bào nguyên vẹn hoặc trên FACS.

Quy trình làm giống như của người được tiến hành theo cách từng bước bắt đầu với sự tạo cấu trúc và sự biểu hiện của mAb khảm thích hợp (VR của chuột, IgG4(S228P), κ của người), mà có thể dùng làm sản phẩm so sánh cho việc sàng lọc các

dòng được làm giống như của người. Các trình tự axit amin vùng cố định đối với chuỗi nặng IgG4(S228P) của người và chuỗi nhẹ kapa của người được thể hiện trong Bảng 3.

Quy trình làm giống như của người của VR của LC và HC được tiến hành theo hai bước độc lập. Thư viện LC được làm giống như của người (huLC) được tạo cặp với HC khảm (VR của chuột, IgG4(S228P)) và các mAb "một nửa được làm giống như của người" được sàng lọc đối với hoạt tính gắn kết bằng ELISA. ELISA. huLC của các dòng có hoạt tính gắn kết thích hợp (≥ sự gắn kết của mAb khảm) được chọn lọc. Tương tự, thư viện của HC được làm giống như của người (humanized HC-huHC) được tạo cặp với LC khảm (VR của chuột, κ của người) và được sàng lọc đối với hoạt tính gắn kết bằng ELISA. huHC của các dòng có hoạt tính gắn kết thích hợp (≥ sự gắn kết của mAb khảm) được chọn lọc.

Các vùng biến đổi của huLC và huHC đã chọn tiếp đó được đọc trình tự để xác định huLC và huHC có các trình tự độc nhất (một số dòng từ quy trình chọn lọc ban đầu có thể chia sẻ cùng LC hoặc HC). huLC và huHC độc nhất này tiếp đó được tổ hợp ngẫu nhiên để tạo thư viên nhỏ của mAb được làm giống như của người (humanized mAbs-humAbs), mà được biểu hiện trong các tế bào CHO và được sàng lọc trên tế bào biểu hiện kháng nguyên ở dạng ELISA và FACS. Các dòng có hoạt tính gắn kết mà bằng hoặc tốt hơn sự gắn kết của mAb bộ so sánh khảm là thành phẩm của quy trình làm giống như của người.

Ví dụ 1.2: Trình tự mAb của chuột BAP049

Các trình tự vùng biến đổi trên LC và HC của mAb kháng PD-1 của chuột được xác định. Các trình tự thu được từ hai thử nghiệm độc lập là giống nhau và được thể hiện ở Fig. 1.

Phân tích dòng mầm được tiến hành và một phần kết quả được thể hiện trong Fig.2A dưới dạng bắt cặp trình tự axit amin (amino acid sequence alignment). Đối với chuỗi nhẹ, gen V giống 98,65% với mIGKV8-19*01F (293/297 nts) và gen J giống 97,30% với mIGKJ2*01F (36/37 nts). Đối với chuỗi nặng, gen V giống 92,83% với mIGHV1S22*01F (259/279 nts), gen J giống 82,98% với mIGHJ3*01F (39/47 nts), và gen D là mIGHD2-14*01F. Như được thể hiện trong Fig. 2B, trình tự LC của mAb của chuột bao gồm Cys không tạo cặp ở vị trí 102, mà là ở CDRL3 và được xuất hiện qua đột biến điểm ở gen J2 của chuột (tac → tgc; Y → C).

Ví dụ 1.3: Tạo cấu trúc kháng thể khảm

Ba biến thể của kháng thể khảm được tạo ra mà có gốc Cys, Tyr hoặc Ser ở vị trí 102 của trình tự trên LC. Ba kháng thể khảm này, *tức là,* BAP049-chi (Cys), BAP049-chi (Tyr), và BAP049-chi (Ser) (lần lượt cũng được gọi là BAP049-chi, BAP049-chi-Y, và BAP049-chi-S), được biểu hiện trong tế bào CHO và được thử nghiệm đối với khả năng của chúng để cạnh tranh với kháng thể của chuột đã được đánh dấu để gắn kết với tế bào Jurkat biểu hiện PD-1. Như được thể hiện trong các Fig. 3A-3B, ba biến thể này không thể phân biệt được trong thử nghiệm cạnh tranh. Các kết quả này cho thấy rằng ba mAb khảm (Cys, Tyr, Ser) cạnh tranh tương đối tốt với sự gắn kết của mAb của chuột đã được đánh dấu BAP049. Sự khác biệt không đáng kể nhỏ giữa các đường cong (curves) của mAb khảm và đường cong mAb của chuột có thể do các phương pháp khác nhau được sử dụng để xác định nồng độ mAb. Nồng độ mAb của chuột được xác định bằng phép đo OD280, trong khi nồng độ của mAb khảm trong các dịch nổi được xác định bằng ELISA sử dụng tiêu chuẩn của IgG4. Gốc Tyr dòng mầm được chọn lọc đối với kháng thể được làm giống như của người.

Các trình tự axit amin của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAb khảm BAP049-chi (Cys) được thể hiện trong Bảng 1. Các trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAb khảm BAP049-chi (Cys) được thể hiện trong Bảng 1. Ở BAP049-chi (Tyr) và BAP049-chi (Ser), gốc Cys không tạo cặp ở vị trí 102 của LC được thay bằng gốc Tyr hoặc Ser.

Ví dụ 1.4: Các dòng kháng thể được làm giống như của người

Như được thể hiện trong Fig. 4, quy trình làm giống như của người thu được mười sáu dòng có ái lực gắn kết có thể so sánh với ái lực gắn kết của kháng thể khảm. Ngoài dữ liệu gắn kết, đối với mỗi dòng, các trình tự trên VR được cung cấp cùng với mẫu của mAb. Các mẫu này đã được chuẩn bị bằng cách chuyển nhiễm tạm thời tế bào CHO và là các dịch nổi nuôi cấy mô đậm đặc. Nồng độ kháng thể trong các dung dịch này đã được xác định bằng ELISA đặc hiệu IgG4.

Như được thể hiện trong Fig. 5, mười sáu dòng đáng chú ý là tổ hợp của bốn trình tự trên HC đáng chú ý và chín trình tự trên LC đáng chú ý. Đối với các vùng FW trên HC, các trình tự trên HC là tổ hợp của một trong số hai trình tự VHFW1 khác nhau, một

trong số btrình tự VHFW2 khác nhau, và một trong số hai trình tự VHFW3 khác nhau. Đối với các vùng FW trên LC, các trình tự trên LC là tổ hợp của một trong số năm trình tự VLFW1 khác nhau, một trong số btrình tự VLFW2 khác nhau, và một trong số bốn trình tự VLFW3 khác nhau. Các trình tự axit amin và trình tự nucleotit của miền biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các dòng BAP049 được làm giống như của người được thể hiện trong Bảng 1. Các trình tự axit amin và trình tự nucleotit của CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các dòng BAP049 được làm giống như của người cũng được thể hiện trong Bảng 1.

Fig. 5 chỉ ra rằng các mẫu này thay đổi nồng độ mAb, nằm trong khoảng từ 7,9µg/mL đến 61,5µg/mL. Các số này có tính tiêu biểu của một số thử nghiệm biểu hiện tạm thời.

Ví dụ 1.5: Phân tích các dòng được làm giống như của người

Ví dụ 1.5.1: Phân tích hoạt tính gắn kết và tính đặc hiệu gắn kết

Hoạt tính và tính đặc hiệu gắn kết được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng nồng độ ổn định của mAb của chuột được đánh dấu Alexa 488, các dịch pha loãng theo thứ tự của các mAb thử nghiệm, và các tế bào 300.19 biểu hiện PD-1. Việc ủ với các hỗn hợp mAb có tỷ lệ nồng độ khác nhau của mAb thử nghiệm so với mAb được đánh dấu là ở 4 °C trong 30 phút. Tiếp đó, định lượng mAb của chuột đã được đánh dấu gắn vào sử dụng thiết bị FACS. Tiến hành thử nghiệm này hai lần. Các kết quả được thể hiện trong các Fig. 6A-6B.

Trong độ chính xác của thử nghiệm, tất cả các dòng được làm giống như của người thể hiện hoạt tính tương tự để cạnh tranh với sự gắn kết của mAb của chuột được đánh dấu. Hoạt tính này cũng so sánh được với hoạt tính của mAb của chuột bố mẹ và mAb khảm. MAbs được xếp hạng tương đối với nhau. Ví dụ, nó có thể là chất cạnh tranh yếu hơn nếu trong cả hai thử nghiệm đường cong của dòng nhất định nằm về bên phải của đường cong mAb khảm hoặc nó có thể là chất cạnh tranh tốt hơn nếu đường cong của dòng nhất định nằm về bên trái của đường cong mAb khảm. Hệ thống xếp hạng này được sử dụng trong Fig. 7.

Ví dụ 1.5.2: Phân tích trình tự

Trên cơ sở đặc trưng cấu trúc, phân chia mười sáu mAb được làm giống như của người thành bốn nhóm và xếp hạng từ A đến E. Các kết quả được thể hiện trong Fig. 7.

Ví dụ 1.5.3: Chọn lọc các dòng được làm giống như của người

Fig. 7 tóm tắt dữ liệu mà đã được xem xét cho việc chọn lọc các dòng được làm giống như của người. Dữ liệu biểu hiện (cột thứ 2), sự đa dạng về thành phần của các vùng biến đổi (cột thứ 3), các xếp hạng tương đối trong các nghiên cứu gắn kết (cột 4 và 5), và phân tích cấu trúc (cột 6), được xem xét.

Các dòng đã chọn còn được thử nghiệm về khả năng của chúng để phong bế gắn kết của PD-L1 và PD-L2 với PD-1 và để tăng cường hoạt tính của tế bào T trong các phân tích in vitro với PBMC của người.

Ví dụ 1.5.4: Phong bế gắn kết phối tử

mAb kháng PD-1 của của chuột phong bế sự gắn kết của các phối tử tự nhiên PD-L1 và PD-L2 với PD-1 được biểu hiện trên tế bào ở các nồng độ thấp. Hoặc các dòng được làm giống như của người đã được bảo toàn khả năng phong bế của mAb của của chuột bố mẹ được thử nghiệm trong các thử nghiệm so sánh với các kháng thể của của chuột và kháng thể khảm.

Khả năng phong bế của các mAb này được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết cạnh sử dụng nồng độ ổn định của protein dung hợp PD-L1-huIgG1 Fc hoặc protein dung hợp PD-L2-huIgG1 Fc, các dịch pha loãng theo thứ tự của các mAb cần được thử nghiệm, và các tế bào 300.19 biểu hiện PD-1. Việc ủ ở 4 °C trong 30 phút. Phát hiện các protein dung hợp phối tử gắn vào được bằng mảnh F(ab')2 tiếp hợp PE của IgG kháng người của dê mà không nhận ra các mAb IgG4 (Southern Biotech 2043-09), và kỹ thuật đếm và phân loại tế bào. Các kết quả được thể hiện trong các Fig. 8A-8B.

Trong độ chính xác của các thử nghiệm, các dòng được làm giống như của người, kháng thể khảm và mAb bố mẹ của của chuột minh họa hoạt tính phong bế so sánh đối với cả hai phối tử PD-L1 và PD-L2.

Ví dụ 1.5.5: Phân tích epitop tế bào T

Phân tích các mAb được làm giống như của người đối với các epitop của tế bào T sử dụng Epibase™. Thuật toán này phân tích mỗi peptit có thể có (mỗi 10-mer dọc theo sự dịch chuyển của protein bởi một axit amin) để gắn kết với HLA nhóm II. Nó ước lượng năng lượng tự do của sự gắn kết (ΔGgắn kết) đối với mỗi peptit và tính toán KD giả

định ($\Delta G_{gắn\ kết} = RT\ lnKD$). Tiếp đó, các peptit được đánh dấu S, M, hoặc N đối với các gắn kết mạnh, trung bình và không gắn kết. Các trị số ngưỡng được sử dụng cho sự phân loại này khác nhau đối với mỗi alotyp.

Các dữ liệu này được định mức đến điểm nguy cơ. Tổng "điểm nguy cơ" là tổng số của tất cả các epitop tiềm năng đối với tất cả các alen thử nghiệm, được đo bằng ái lực của các peptit tương ứng nhưng loại bỏ tất cả các epitop tiềm năng trong các trình tự dòng mầm (trị số thấp hơn của chúng là "tốt hơn").

Có khoảng ba loại mAb, được tạo dẫn xuất từ một bộ lớn của các mAb có thành phần khác nhau như được mô tả sau đây.

Điểm nguy cơ khoảng 500: các mAb hoàn toàn là của người được tạo ra từ người, chuột "được làm giống như của người", và thư viện thực khuẩn thể ("các trị số nhỏ hơn 500 là thực sự tốt đối với kháng thể hoàn toàn là của người"). Cụ thể là, mAb được làm giống như của người mà được thiết kế (thậm chí là CDR) để có điểm thấp điển hình thuộc loại nguy cơ 500-700.

Điểm nguy cơ khoảng 900: các kháng thể ghép CDR điển hình, mà có CDR hoàn toàn của của chuột có hoặc không có thay đổi trong vùng FW; các mAb ghép CDR đã được thừa nhận về cơ bản thuộc loại này.

Điểm nguy cơ khoảng 1500: mAb khảm.

Kết quả đối với mAb được làm giống như của người được chọn BAP049 là:

Dòng số	Điểm nguy cơ
01	476
05	479
08	472
09	503
10	583
11	614

Các dòng được làm giống như của người được chọn có điểm thấp. Điển hình là, các trị số thấp hơn 500 cho thấy nguy cơ thấp của tính sinh miễn dịch thậm chí đối với kháng thể hoàn toàn là của người. Ví dụ, mAb của người, adalimumab (Humira®), có điểm là 654, là là tương đối cao đối với mAb của người (ở đầu trên của đường cong Gaussian) nhưng thấp so với mAb ghép CDR điển hình.

Tóm tắt và kết luận

Kháng thể đơn dòng kháng PD-1 của của chuột, BAP049, được làm giống như của người. Công nghệ này bao gồm việc tách dòng CDR của chuột CDR trong khung thành thư viện có trật tự của các vùng khung trong vùng biến đổi của dòng mầm của người, biểu hiện thư viện các vùng biến đổi đã được tách dòng dưới dạng mAb được làm giống như của người nguyên vẹn IgG4(S228P) trong tế bào CHO, và chọn dòng mà gắn kết với có ái lược so sánh hoặc cao hơn với đích dưới dạng mAb bố mẹ. Do đó, CDR của chuột được đề nghị để chọn các trình tự khung dòng mầm của người thích hợp mà bảo toàn cấu hình của chúng và do đó bảo toàn ái lực và tính đặc hiệu gắn kết của mAb của chuột bố mẹ. Thu được trình tự và các mẫu thử nghiệm của mười sáu mAb được làm giống như của người có các trình tự vùng biến đổi độc nhất, mà đã trải qua thử nghiệm gắn kết với các tế bào CHO chuyển nhiễm PD-1. Các dòng này được phân tích thêm về các chức năng sinh học của chúng (ví dụ, gắn kết kháng nguyên và phong bế phối tử), đặc trưng cấu trúc, và sự biểu hiện tạm thời trong các tế bào CHO.

Ví dụ 2: Biểu hiện kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người, BAP049

Chọn năm dòng được làm giống như của người đã được mô tả trong Ví dụ 1 đối với sự đánh giá biểu hiện trong tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung quốc (Chinese Hamster Ovary-CHO).

Tạo cấu trúc các vectơ gen đơn (Single gene vector-SGV) sử dụng vectơ Lonza's GS Xceed (IgG4proΔk đối với chuỗi nặng và Kapa đối với chuỗi nhẹ). Khuếch đại SGV và đồng chuyển nhiễm tạm thời vào tế bào CHOK1SV GS-KO cho sự biểu hiện ở thể tích 2,8 L.

Các tế bào nuôi cấy biểu hiện được thu hoạch sau chuyển nhiễm 6 ngày và được lọc bằng ly tâm và lọc vô trùng. Tinh sạch dịch nổi nuôi cấy tế bào đã được lọc sử dụng sắc ký protein một bước A. Tiến hành phân tích định tính sản phẩm ở dạng SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF, và LAL sử dụng nguyên liệu đã được tinh sạch ở nồng độ 1mg/ml bao gồm kháng thể dưới dạng mẫu đối chứng.

Ví dụ 2.1: Tạo cấu trúc vectơ

Trình tự của vùng mã hóa miền biến đổi trên chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được tổng hợp bởi GeneArt AG. Các vùng mã hóa miền biến đổi trên chuỗi nhẹ được dưới tách dòng lần lượt vào pXC-Kapa và các vùng mã hóa miền biến đổi trên chuỗi nặng vào các

vectơ pXC-IgG4pro ΔK sử dụng vị trí cắt giới hạn Hind III đầu N- và các vị trí cắt giới hạn BsiWI (chuỗi nhẹ) và ApaI (chuỗi nặng) đầu C. Các dòng dương tính được sàng lọc bằng khuếch đại PCR (các mồi 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 226) và 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 227)) và được kiểm chứng bằng sự cắt giới hạn (sử dụng enzym cắt giới hạn kép gồm EcoRI-HF và HindIII-HF) và trình tự nucleotit của gen quan tâm.

Ví dụ 2.2: Khuếch đại ADN

Cho một khuẩn lạc của vi khuẩn vào môi trường Luria Bertani (LB) thể tích 15ml (LB Broth, Sigma-Aldrich, L7275) chứa 50µg/ml ampixilin và ủ ở 37 °C qua đêm kèm theo lắc ở tốc độ 220 vòng/ phút. Môi trường nuôi cấy ban đầu thu được được sử dụng để ủ môi trường Luria Bertani (LB) 1 L chứa 50 µg/ml ampixilin và ủ ở 37 °C qua đêm kèm theo lắc ở tốc độ 220. ADN của vectơ được phân lập sử dụng hệ thống QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep (QIAGEN, 12991). Trong tất cả các trường hợp, nồng độ ADN được đo bằng cách sử dụng quang phổ Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) và được điều chỉnh đến 1mg/ml bằng chất đệm EB (10mM Tris-Cl, pH 8,5). Định tính ADN đối với vectơ gen đơn được đánh giá bằng cách đo tỷ lệ hấp thụ A260/A280. Tỷ lệ này được nhận thấy là trong khoảng 1,88 và 1,90.

Ví dụ 2.3: Nuôi cấy tế bào CHOK1SV GS-KO

Các tế bào CHOK1SV GS-KO được nuôi cấy trong môi trường CD-CHO (Invitrogen, 10743-029) bổ sung 6 mM glutamin (Invitrogen, 25030-123). Các tế bào được ủ trong tủ ấm lắc ở 36,5 °C, 5% CO_2, độ ẩm 85%, 140 vòng/phút. Các tế bào được tách dưới dòng thông thường mỗi 3-4 ngày, tạo mầm ở 2 x 10^5 tế bào/ml và được nhân giống để có được các tế bào đầy đủ sẵn sàng để chuyển nhiễm. Các tế bào được loại bỏ bởi đoạn 20.

Ví dụ 2.4: Chuyển nhiễm tạm thời tế bào CHOK1SV GS-KO

Chuyển nhiễm tạm thời được thực hiện bằng cách sử dụng tế bào CHOK1SV GS-KO mà đã được nuôi cấy tối thiểu hai tuần. Các tế bào được dưới nuôi cấy 24 h trước khi chuyển nhiễm và sự sống sót của tế bào >99% ở thời điểm chuyển nhiễm.

Tất cả các chuyển nhiễm được tiến hành qua xung điện bằng cách sử dụng Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), hệ thống trên cơ sở đĩa đối với xung điện. Đối với mỗi chuyển nhiễm, tế bào sống được được tạo huyền phù lại trong môi trường được làm ấm sơ bộ đến 2,86 x 10^7 tế bào/ml. 80µg ADN (tỷ lệ 1:1 SGV của chuỗi nhẹ và chuỗi nhẹ) và phân chia đều 700µl huyền phù tế bào vào mỗi cuvet/giếng. Tạo xung điện tế bào ở 300 V, 1300 µF. Chuyển tế bào đã được chuyển nhiễm vào môi trường được làm ấm sơ bộ trong các bình lắc Erlenmeyer và rửa cuvet/giếng hai lần bằng môi trường được làm ấm sơ bộ mà cũng được chuyển vào các bình lắc này. Ủ dịch nuôi cấy tế bào đã được chuyển nhiễm trong tủ ấm kèm lắc ở 36,5 °C, 5% CO_2, độ ẩm 85%, 140 vòng/phút trong 6 ngày. Khả năng sống của tế bào và nồng độ tế bào sống đo được thời điểm thu hoạch bằng cách sử dụng máy đếm tế bào tự động Cedex HiRes (Roche).

Ví dụ 2.5: Sắc ký ái lực protein A

Thu hoạch dịch nổi nuôi cấy tế bào và lọc bằng ly tâm ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 10 phút, tiếp đó lọc qua thiết bị lọc màng PES 0,22 µm. Tinh sạch dịch nổi đã được lọc sử dụng cột HiTrap MabSelect SuRE dung tích 5 ml được bao gói sơ bộ (GE Healthcare, 11-0034-94) trên máy tinh sạch AKTA (10ml/ phút). Cân bằng cột này bằng 50mM natri phosphat, 125 mM natri clorua, pH 7,0 (chất đệm cân bằng) đối với 5 thể tích cột (CV). Sau khi nạp mẫu, rửa cột này bằng 2 CV của chất đệm cân bằng tiếp đó là 3 CV của 50 mM natri phosphat, 1 M natri clorua pH 7,0 và rửa lại 2 CV chất đệm cân bằng. Tiếp đó, rửa giải sản phẩm này bằng 10mM natri formate, pH 3,5 trong 5 CV. Các phần rửa giải chứa protein được điều chỉnh độ pH ngay lập tức đến pH 7,2 và lọc qua thiết bị lọc đường kính 0,2µm.

Quan sát đỉnh bao gồm protein đơn trong pha rửa giải. Đỉnh này được thể hiện để bao gồm mAb, khi được phân tích bằng SE-HPLC và SDS-PAGE. Sản lượng protein thu được được thể hiện trong Bảng 5. Các dòng này biểu hiện tạm thời trong phạm vi từ 32,4 đến 43,0mg/L.

Bảng 5. Tóm tắt sản lượng, độ chuẩn, hàm lượng monome và mức nội độc tố

Sản phẩm	Sản lượng* (mg)	Độ chuẩn* (mg/L)	Hàm lượng monome (%)	Mức nội độc tố (EU/mg)
Dòng A	107,45	38,438	93,494	0,404

Dòng B	93,48	33,450	95,428	0,463
Dòng C	90,47	32,438	97,483	0,404
Dòng D	108,49	38,488	96,453	0,435
Dòng E	120,44	43,400	97,473	0,414
*Hậu tinh sạch protein A				

Ví dụ 2.6: Phân tích SE-HPLC

Các mẫu kháng thể được tinh sạch bằng protein A được phân tích hai lần lặp lại bằng SE-HPLC trên hệ thống hệ thống HPLC thuộc phiên bản Agilent 1200, sử dụng cột Zorbax GF-250 4 µm 9,4 mm ID x 250 mm (Agilent). Phân ước của mẫu ở nồng độ 1mg/ml được lọc qua thiết bị lọc đường kính 0.2 µm trước khi tiêm. 80 µl phân ước được tiêm riêng và được chạy ở tốc độ 1 ml/ phút trong 15 phút. Các mức độ kết tụ tan được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Chemstation (Agilent).

Đặc trưng sắc ký với thời gian duy trì thể hiện phần trăm của diện tích đỉnh phát hiện toàn bộ thu được đối với các kháng thể thử nghiệm và kháng thể IgG4 đối chứng. Các sản phẩm này thể hiện đỉnh protein đơn ở xấp xỉ 8,65 đến 8,72 phút so sánh được với đối chứng kháng thể IgG4 của người (khoảng 8,64 phút) và bền với kháng thể monome. Lượng nhỏ (lên đến khoảng 4-5%) các tạp chất có trọng lượng phân tử lớn hơn, bền với kết tụ tan được, được phát hiện ở thời gian duy trì giữa khoảng 7,43 và 8,08 phút.

Ví dụ 2.7: Phân tích SDS-PAGE

Các mẫu khử được chuẩn bị cho phân tích bằng cách trộn với chất đệm mẫu NuPage 4x LDS (Invitrogen, NP0007) và NuPage 10x chất khử mẫu (Invitrogen, NP0009), và được ủ ở 70°C, 10 phút. Đối với mẫu không được khử, chất khử và sự ủ bằng nhiệt được bỏ qua. Các mẫu được điện di trên các gel 1,5 mm NuPage 4-12% Bis-Tris Novex pre-cast (Invitrogen, NP0335PK2) bằng NuPage MES SDS chạy chất đệm trong điều kiện biến tính. 10 µl phân ước của tiêu chuẩn trọng lượng phân tử đã được nhuộm sơ bộ SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, LC5925) và kháng thể IgG4 đối chứng ở 1mg/ml được bao gồm trong gel này. 1 µl của mỗi mẫu ở 1mg/ml được nạp lên trên gel này. Khi đã điện di, các gel được nhuộm bằng InstantBlue (TripleRed, ISB01L) trong

30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hình ảnh về các gel đã được nhuộm được phân tích trên hệ thống tạo ảnh BioSpectrum Imaging System (UVP).

Phân tích này xác nhận sự có mặt của các sản phẩm kháng thể và mức tinh sạch tốt. Trong điều kiện không khử, quan sát băng protein ưu thế gần với 98 kDa mà so sánh được với kháng thể IgG4 đối chứng. Kháng thể IgG4 đối chứng và một dòng thử nghiệm hiện thị băng nhạt bổ sung tương ứng với chuỗi nhẹ cộng với kháng thể nửa chuỗi nhẹ xấp xỉ 70 kDa under non-reducing conditions. Điều này được mong đợi đối với kháng thể đối chứng. Quan sát hai băng trong điều kiện khử mà bền với kích thước của chuỗi nặng (gần với vị trí của chỉ thị 49 kDa) và chuỗi nhẹ (gần với vị trí của chỉ thị 28kDa) và có thể so sánh với các băng được nhận thấy đối với kháng thể IgG4 đối chứng.

Ví dụ 2.8: Phân tích tập trung điểm đẳng điện (Iso-electric Focussing - IEF)

Điện di các mẫu không khử của kháng thể tinh sạch protein A như được mô tả sau đây.

Điện di 5µg mẫu tinh sạch protein A trên gel 1,0 mm Novex pH 3-10 gradient (Invitrogen, EC66552BOX) sử dụng các điều kiện chạy đã được nhà sản xuất khuyến cáo. Phần phân ước 10 µl của chỉ thị IEF pH 3 – 10 (Invitrogen, 39212-01) được bao gồm trong gel này. Khi đã được điện di, cố định các gel bằng dung dịch TCA 10% trong 30 phút và tiếp đó nhuộm bằng InstantBlue (TripleRed, ISB01L) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích ảnh các gel đã được nhuộm trên hệ thống BioSpectrum Imaging System (UVP).

Như được thể hiện ở Bảng 6, các dòng thử nghiệm thể hiện các dạng tương đồng nạp giữa các chỉ thị pH 7.4 và 8.0. Các dạng tương đồng nạp được phát hiện hơi có tính bazơ hơn so với các pI được tính toán lý thuyết đối với các kháng thể này là các kháng thể đã được dự đoán là giữa 6,99 và 7,56. Sự chuyển đổi chung thành các dạng tương đồng nạp bazơ cho thấy sự có mặt của các biến thể hậu dịch mã chẳng hạn như glycosyl hóa trên các phân tử này. Dòng C và Dòng E thể hiện các dạng tương đồng nạp được so sánh, là các dạng cũng bền với pI được tính toán lý thuyết là tương tự đối với cả hai (6,99). Kháng thể IgG4 đối chứng đã hoạt động như mong đợi.

Bảng 6. Dạng tương đồng nạp như được phát hiện bằng phân tích Novex IEF

Sản phẩm	pI của dạng tương đồng nạp chiếm ưu thế *	Dạng tương đồng nạp có tính axit *	Dạng tương đồng nạp có tính bazơ*
Dòng A	7,6	2x; 7,5 đến 7,55	7,7
Dòng B	7,75	2x; 7,5 đến 7,6	7,8
Dòng C	7,5	2x; 7,4 đến 7,5	7,55
Dòng D	8,0	7,9	8,1
Dòng E	7,5	2x; 7,4 đến 7,5	7,55
*Kết quả đọc pI được ước tính từ vị trí nhuộm tương ứng so với chỉ thị IEF 3-10.			

Ví dụ 2.9: Phân tích nội độc tố

Mức nội độc tố của protein tinh sạch được đo ở các nồng độc cuối cùng (lên đến 3,44mg/ml) sử dụng thiết bị Endosafe-PTS, phương pháp băng từ trên cơ sở thử nghiệm LAL (Charles River).

Như được thể hiện ở Bảng 5, hàm lượng nội độc tố được phát hiện nằm trong khoảng từ 0,04 to 0,63 EU/mg.

Kết luận

Vectơ biểu hiện gen đơn GS đối với mAb kháng PD-1 được làm giống như của người đã chọn được tạo cấu trúc và được sử dụng để chuyển nhiễm tạm thời các tế bào CHOK1SV GS-KO. 2,6 đến 2,8 lit dịch nuôi cấy để biểu hiện được ủ trong các điều kiện tiêu chuẩn trong 6 ngày và trong dịch nổi nuôi cấy tế bào thu được mà được tinh sạch sử dụng sắc ký protein A. Các độ chuẩn hậu tinh sạch được thể hiện ở bảng 5 và được nhận thấy nằm trong khoảng từ 32,38 đến 43,0mg/L. Sản lượng thu được nằm trong khoảng từ 90,7 đến 120,4mg.

Phân tích SDS-PAGE và SE-HPLC cho biết sự có mặt của lượng nhỏ (lên đến 6,06%) các chất kết tụ hòa tan được có trong sản phẩm bền ưu thế với kháng thể dime giành cho mAb. mAb này cũng thể hiện tạp chất có trọng lượng phân tử cao hơn ở các thời gian duy trì mà bền that của kháng thể trime.

Phân tích tập trung điểm đẳng điện phát hiện một số dạng tương đồng nạp đối với tất cả mAb. Nói chung, các mAb thể hiện dạng tương đồng có tính bazơ nhiều hơn

khi dựa vào pI được tính toán trên lý thuyết đối với các phân tử chỉ ra mức độ nhất định sự cải biến sau dịch mã. Các mAb này được nhận thấy là so sánh được với các trị số pI được tính toán trên lý thuyết của chúng.

Mức nội độc tố đối với tất cả các mẫu được đo trước khi cung cấp các mẫu và được nhận thấy là thấp hơn 0,63 EU/mg.

Ví dụ 3: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng PD-1 của chuột và kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người

Ví dụ 3.1: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng PD-1 của chuột

Kiểm tra ái lực gắn kết của kháng thể kháng PD-1 của chuột BAP049 với PD-1. Kháng thể kháng PD-1 của chuột gắn kết với protein dung hợp Ig-PD-1 của người có K_D là 0,04 nM khi được đo bằng ELISA. Như được thể hiện bằng phân tích FACS, kháng thể kháng PD-1 của chuột gắn kết với tế bào Jurkat chuyển nhiễm PD-1 của người có K_D là 0,06 nM, với tế bào T của khỉ đuôi dài cynomolgus (ví dụ, các tế bào T CD4 được hoạt hóa CD3/CD28) có K_D là 0,4 nM, và với tế bào được chuyển nhiễm bằng PD-1 của khỉ đuôi dài cynomolgus có K_D là 0,6 nM.

Xem xét hoạt tính phong bế của kháng thể kháng PD-1 của chuột BAP049 bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh. Kháng thể kháng PD-1 của chuột phong bế PD-L1 gắn kết với tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người có IC50 là 0,3 nM. Nó phong bế PD-L2 gắn kết với tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người có IC50 là 0,9 nM.

Kiểm tra hiệu quả của kháng thể kháng PD-1 của chuột BAP049 đối với việc biểu hiện interferon gama (IFN-γ). Kháng thể kháng PD-1 của chuột thu được sự tăng gấp 2,3±1,1 lần về sự biểu hiện IFN-γ trên tế bào được kích thích bằng kháng-CD3 (0,1μg/mL), tăng gấp 2,5±2,0 lần trên các tế bào được kích thích bằng Staphylococcal enterotoxin B (SEB) (3 pg/mL), và sự tăng 2,8±0,8 lần đối với các tế bào được kích thích bằng peptit CMV.

Kháng thể kháng PD-1 của chuột BAP049 cũng được nhận thấy là làm tăng sinh tế bào T $CD8^+$ được hoạt hóa bằng peptit CMV như được thể hiện bằng phần trăm tế bào $CD8^+$ mà trải qua ít nhất một số nhất định các lần phân chia tế bào (ví dụ, n=2, 4, 6).

Ví dụ 3.2: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người

Ái lực và tính đặc hiệu gắn kết

Đo sự gắn kết của kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người trên protein PD-1 của người bằng cách sử dụng Biacore. Các kết quả là: Ka = $2,78\times10^5$ $M^{-1}s^{-1}$; Kd = $2,13\times10^{-4}$ s^{-1}; K_D = 0,0827±0,005505nM.

Đo sự gắn kết của cùng kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người trên tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người sử dụng phân tích FACS. Kết quả này cho thấy rằng kháng thể kháng PD-1 (IgG4 của người) gắn kết có ái lực cao với PD-1 của người so với đối chứng isotyp IgG4 của người.

Kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người làm ví dụ minh họa được nhận thấy là thể hiện ái lực cao với protein PD-1 của khỉ đuôi dài cynomolgus và tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của khỉ đuôi dài cynomolgus. Như được đo bằng phương pháp Biacore, kháng thể kháng PD-1 gắn kết với PD-1 của khỉ đuôi dài cynomolgus có K_D là 0,093±0,015 nM. Ái lực gắn kết với PD-1 của khỉ đuôi dài cynomolgus so sánh được với ái lực gắn kết của nó với PD-1 của người.

Các phân tích gắn kết bổ sung chỉ ra rằng kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người làm ví dụ không phản ứng chéo với PD-1 của chuột hoặc không phản ứng chéo với dòng tế bào bố mẹ.

Phong bế sự tương tác giữa PD-1 và phối tử của nó

Xem xét khả năng kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người làm ví dụ phong bế sự tương tác giữa PD-1 và cả hai phối tử đã biết của nó, PD-L1 và PD-L2. Kết quả cho thấy rằng kháng thể kháng PD-1 phong bế sự gắn kết của PD-L1 và PD-L2 trên tế bào 300.19 biểu hiện PD-1 của người so với đối chứng isotyp IgG4 của người và so với đối chứng không kháng thể. Kháng thể kháng PD-1 phong bế sự gắn kết của PD-L1 trên tế bào 300.19 có IC50 là 0,94±0,15 nM. Kháng thể tương tự phong bế sự gắn kết của PD-L2 trên tế bào 300.19 có IC50 là 1,3±0,25 nM.

Hoạt tính tế bào

Khả năng kháng thể kháng PD-1 được làm giống như của người làm ví dụ để làm tăng sự biểu hiện IL-2 được kích thích bằng Staphylococcal enterotoxin B (SEB) được kiểm tra trong thử nghiệm ex vivo máu toàn phần của người. Máu toàn phần của

người đã được pha loãng được ủ với kháng thể kháng PD-1 khi có mặt hoặc không có mặt SEB ở 37°C trong 48 giờ trước phép đo IL-2. Kết quả thể hiện rằng kháng thể kháng PD-1 làm tăng sự biểu hiện của IL-2 được kích thích bởi SEB gấp 2,28±0,32 lần so với đối chứng isotyp IgG4 của người (25 μg/ml SEB; n=5 thể cho).

Ví dụ 4: Lựa chọn người bệnh dựa vào tình trạng PD-L1/CD8/IFN-γ

Đối với mỗi loại ung thư, các mẫu từ nhiều người bệnh được kiểm tra về trạng thái PD-L1/CD8/IFN-γ. Mỗi mẫu được phân loại dưới dạng: âm tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, dương tính đơn hoặc kép đối với các chỉ thị, hoặc dương tính ba đối với các chỉ thị này. Fig. 11 chỉ ra rằng trong thử nghiệm này, trong quần thể người bệnh, các loại ung thư sau đây thường là dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ: ung thư phổi (có vảy), ung thư phổi (ung thư tuyến), ung thư đầu và cổ, ung thư cổ (có vảy), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, u melanin, và ung thư. Người bệnh đang mắc các loại ung thư này là ứng cử viên tốt đối với liệu pháp với kháng thể kháng PD-1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây. Khả năng điều trị thành công có thể tăng hơn bằng cách xác định người bệnh nào là dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, và bằng cách điều trị người bệnh dương tính ba bằng kháng thể kháng PD-1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây.

Fig. 12 chỉ ra rằng trong quần thể người bệnh, các loại ung thư sau đây là dương tính ba hiếm đối với PD-L1/CD8/IFN-γ: ER+ ung thư vú và ung thư tụy. Đáng lưu ý là, thậm chí trong các ung thư mà thông thường không dương tính đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, một người có thể tăng khả năng điều trị thành công bằng cách xác định người bệnh nào dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, và bằng cách điều trị cho người bệnh dương tính ba bằng kháng thể kháng PD-1 và liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây.

Fig. 13 thể hiện tỷ lệ người bệnh bị ung thư vú mà là dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Xét về ung thư vú nói chung, tỷ lệ các dương tính ba khá thấp. Tuy nhiên, khi một người chỉ tập trung vào ung thư vú IM-TN, có thể nhận thấy rằng một tỷ lệ phần trăm người bệnh dương tính ba cao hơn nhiều đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Ung thư vú IM-TN rất khó điều trị bằng các liệu pháp thông thường. Việc phát hiện ra rằng ung thư vú IM-TN thường là dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ mở ra các lộ trình điều trị mới đối với ung thư này bằng kháng thể kháng PD-1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây.

Fig. 14 thể hiện tỷ lệ người bệnh bị ung thư ruột kết mà dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Xét về ung thư ruột kết nói chung, tỷ lệ dương tính ba hơi thấp. Tuy nhiên, khi một người chủ yếu bị ung thư vú bất ổn vi vệ tinh cao (MSI-cao (high microsatellite instability), người ta có thể nhận thấy rằng tỷ lệ phần trăm người bệnh dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ cao hơn nhiều. Mức có thể thử nghiệm sử dụng, ví dụ, phương pháp PCR sẵn có ngoài thị trường.

Các mẫu ung thư dạ dày được kiểm tra về mức PD-L1/CD8/IFN-γ (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong ung thư dạ dày MSI-cao hoặc EBV+, khoảng 49% là dương tính đối với PD-L1, và tỷ lệ cao của các tế bào dương tính PD-L1 là dương tính ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Người ta cũng nhận thấy rằng tỷ lệ các tế bào dương tính PD-L1 và tế bào dương tính PD-L1/CD8/IFN-γ cũng là dương tính đối với PIK3CA. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với trị liệu PIK3.

Các mẫu MSI-cao CRC được kiểm tra về tổ hợp của các chỉ thị (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong các mẫu MSI-cao CRC, tỷ lệ cao của các mẫu PD-L1/CD8/IFN-γ cũng dương tính đối với LAG-3, PD-1 (cũng được gọi là PDCD1), RNF43, và BRAF. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà hướng đích đến một hoặc nhiều trong số LAG-3, PDCD1, RNF43, và BRAF.

Kiểm tra các bệnh ung thư phổi tế bào vảy về tổ hợp các chỉ thị (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong các mẫu ung thư phổi, tỷ lệ cao các mẫu PD-L1/CD8/IFN-γ cũng là dương tính đối với LAG-3. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà hướng đích đến LAG-3, ví dụ, kháng thể LAG-3.

Kiểm tra các bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú về tổ hợp các chỉ thị bao gồm đột biến BRAF V600E (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng tỷ lệ cao các mẫu ung thư tuyến giáp là dương tính đối với PD-L1 cũng dương tính đối với BRAF V600E. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà hướng đích BRAF.

Ví dụ 5: Chọn người bệnh trên cơ sở trạng thái PD-L1

Để kích hoạt việc xem xét rộng các dấu hiệu ung thư đối với các liệu pháp dựa

vào PD-1/PD-L1, chúng tôi đã đánh giá biểu hiện của PD-L1 ở cả mức độ protein và mức độ mARN ở ung thư của người bao gồm cả khối u ở phổi và khối u ở gan.

Sự biểu hiện của protein PD-L1 được đánh giá trong bộ gồm ung thư tuyến (adenocaxinom -ACA) ung thư phổi không tế bào nhỏ (ung thư phổi không tế bào nhỏ - NSCLC) được gắn parafin cố định formalin, ung thư biểu mô tế bào vảy NSCLC (squamous cell caxinom - SCC), và khối u ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular caxinom-HCC) bằng hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry - IHC). Sự biểu hiện của PD-L1 được cho điểm bán định lượng bằng phương pháp ghi điểm-mô thủ công (điểm-H) dựa vào cường độ nhuộm màu và tỷ lệ phần trăm tế bào khối u dương tính. Trong phân tích IHC của chúng tôi, độ dương tính của PD-L1 (PD-L1+) được xác định dưới dạng điểm H $\geqslant$ 20. Đồng thời, dữ liệu biểu hiện mARN của PD-L1 được xem xét từ Viện ung thư Genome Atlas (TCGA) trong cùng các chỉ định (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC, và 191 HCC) và được phân tích bằng cách so sánh sự biểu hiện trong các mô bình thường phù hợp từ TCGA.

Với phân tích ARNseq, dữ liệu được tính toán là log2 (RPKM+0.1) sau khi tiêu chuẩn hóa RSEM, sử dụng kênh OmicSoft RNASeq qua các chỉ định khối u của Viện TCGA. Sự biểu hiện của PD-L1 cao trong NSCLC ACA và SCC, so với sự biểu hiện của PD-L1 trong HCC. Bằng cách điều chỉnh sự phân bố và bằng cách so sánh các mức độ biểu hiện qua tất cả các chỉ định trong TCGA, chúng tôi đã xếp hạng các đặc trưng biểu hiện quá mức đối với PD-L1 và chúng tôi nhận thấy nhóm HCC từ Viện TCGA có các mức mARN của PD-L1 giảm nhiều, với mức độ trung bình là -0,8 so với 1,3 đối với ACA và 1,5 đối với SCC, mà lên đến sự thay đổi gấp hơn 2 lần sự biểu hiện mức độ trung bình. Với ARNseq, phân tích của chúng tôi xác định được 50% trong số ung thư tuyến NSCLC, 54% trong số ung thư biểu mô tế bào vảy NSCLC vảy, và 6% trong số HCC là sự biểu hiện cao đối với PD-L1.

Đánh giá sự biểu hiện protein PD-L1 tế bào khối u trong 45 mẫu ung thư biểu mô phổi (ACA), 47 mẫu ung thư biểu mô tế bào vảy ở phổi (SCC), và 36 mẫu ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). 16/45 (35,6%) ACA phổi, 21/47 (44,7%) SCC phổi dương tính PD-L1. Ngược lại, độ dương tính PD-L1 được nhận thấy chỉ ở 2/36 (5,6%) mẫu HCC.

Tóm lại, với phân tích IHC và ARNseq trong các bộ mẫu NSCLC và HCC lớn và độc lập của người, chúng tôi nhận thấy sự biểu hiện của PD-L1 cần được làm giàu

trong NSCLC nhiều hơn trong HCC. Trong NSCLC, có các phát hiện so sánh được giữung thư tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy. Quan trọng là, trong số một số lượng lớn các mẫu (128 đối với IHC và 1183 đối với RNAseq) trong 3 chỉ định này, sự phù hợp rất tốt quan sát được giữa phân tích trên cơ sở protein và phân tích trên cơ sở mARN. Do đó, phát hiện của chúng tôi thiết lập cơ sở cho việc khai thác dữ liệu trên cơ sở mARN quy mô lớn ở Viện TCGA đối với các chỉ định và mẫu bệnh nhân mà có thể được làm giàu cho các đáp ứng đối với liệu pháp miễn dịch trên cơ sở PD-1/PD-L1.

Ví dụ 6: Hiệu quả của các chất đích đối với sự điều biến PD-L1

Ví dụ đánh giá hiệu quả của các chất có tác dụng điều trị bệnh được chọn (ví dụ, chất ức chế cMET, chất ức chế MEK, chất ức chế BRAF, và chất ức chế ALK) đối với sự điều biến PD-L1 (CD274). Hợp chất A17 có thể được điều chế như đã được bộc lộ trong Ví dụ 21 của patent Mỹ số 8,420,645. Các hợp chất sau đây: Hợp chất A18 (ruxolitinib phosphat), hợp chất A23 (ceritinib), hợp chất A34 (Binimetinib), và Hợp chất A29 (Encorafenib) sẵn có từ Novartis AG, Basel, Switzerland. Các chất có tác dụng điều trị bệnh được chọn được thẩm định bằng PCR thời gian thực và kỹ thuật đếm và phân loại tế bào ở mức PD-L1. Quan sát sự ức chế đáng kể PD-L1 bởi Hợp chất A17, hợp chất A18, hợp chất A34, hợp chất A29, và Hợp chất A23 trên các tế bào khối u.

Hợp chất A17 downregulation of PD-L1 protein in tế bào ung thư tế bào phổi không nhỏ

Phân tích sự biểu hiện của PD-L1 (CD274) trong các dòng tế bào ung thư được xử lý bằng Hợp chất A17. Các tế bào được thu từ Viện ATCC và được nuôi cấy in vitro theo hướng dẫn của Viện ATCC. Các dòng tế bào mà đã được sử dụng đã được mô tả đặc trưng trước đó bằng Dự án bách khoa toàn thư dòng tế bào ung thư ung thư Cell Line Enxyclopedia Project (http://www.broadinstitute.org/ccle/home).

Các tế bào đã được cho vào trong các đĩa nuôi cấy sáu giếng được xử lý bằng Hợp chất A17 ở các nồng độ khác nhau (10 nM, 100 nM, và 1000 nM) trong 24, 48 và 72 giờ. Lượng tương tự của chất dẫn thuốc (DMSO) được sử dụng làm đối chứng. Các tế bào được rửa bằng PBS và tiếp đó được thu hoạch sử dụng dụng cụ nạo tế bào.

Đối với mỗi phản ứng, nhuộm 0,5-1 x 10^6 tế bào bằng 20µL kháng thể kháng PD-L1 – PE đơn dòng của người, dòng M1H1 (BD) trong 30-60 phút ở 4°C. Rửa tế bào

hai lần và thu dữ liệu sử dụng phần mềm Canto II có FACSDiva (BD Bioscience). Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star). Xác định cường độ huỳnh quang trung bình (Mean fluorescence intensity - MFI) bằng khoanh vùng các tế bào đơn. Sử dụng các tế bào không nhuộm là đối chứng khoanh vùng.

Việc xử lý in vitro tế bào EBC-1 (Ung thư tế bào phổi không nhỏ (NSCLC) có sự khuếch đại cMET) bằng Hợp chất A17 dẫn đến sự điều hòa giảm đáng kể sự biểu hiện bề mặt của PD-L1 như được quan sát bằng kỹ thuật đếm và phân loại tế bào (Fig. 15). Các kết quả được thể hiện ở đây đề xuất rằng Hợp chất A17 hoạt động chức năng là chất ức chế PD-L1/PD-1.

Hợp chất A17, hợp chất A34, hợp chất A18, hợp chất A29, và Hợp chất A23 điều hòa giảm mARN mã hóa PD-L1

Triển khai các thử nghiệm TaqMan RT PCR để phát hiện các thay đổi về mức độ biểu hiện của PD-L1 (CD274) trong các dòng tế bào và các khố u in cell lines và các khối u của mô ghép khác loài. Phân lập mARN từ hạt nhỏ tế bào đông lạnh (frozen cell pellets) hoặc mảnh khối u bằng cách sử dụng bộ kit nhỏ Qiagen RNeasy. Làm đông lạnh ARN được phân lập ở -80°C. Kiểm tra chất lượng của ARN và định tính ARN bằng cách sử dụng thiết bị 2100 Agilent Bioanalyzer theo hướng dẫn sử dụng cho bộ kit Agilent ARN 6000 Nano. Điều chế cADN bằng cách sử dụng bộ kit ARN-đến cADN (Applied Biosystems).

Tiến hành các phản ứng PCR thời gian thực trong tổng thể tích là 20µl, bao gồm 10µl Universal PCR master mix (Applied Biosystems), 1µl bộ mẫu rò/ mồi PD-L1 (CD274) của người (Applied Biosystems), và 8 µl cADN. Chạy mỗi mẫu ba bản sao. Lượng cADN được tạo ra từ 25-50ng ARN trong phản ứng phiên mã ngược được sử dụng trong mỗi phản ứng PCR. Do sự khác nhau về mức mARN giữa PD-L1 và GAPDH, hai phản ứng PCR thời gian thực được tiến hành trong các ống riêng biệt bằng cách sử dụng cùng lượng cADN. Phản ứng PCR thời gian thực được chạy trên chu trình nhiệt C1000 (BioRad) với chương trình của chu trình như sau: ủ 10 phút ở 95°C sau đó là 40 chu trình ở 95°C trong 15 giây và 60°C trong 1 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, Ct trung bình của PD-L1 được định mức so với mỗi trị số Ct từ phản ứng tham chiếu GAPDH. Mỗi trị số logarit đã được định mức lúc đó được chuyển thành trị số tuyến tính.

Quan sát việc ức chế sự biểu hiện của PD-L1 (mARN) bằng Hợp chất A17 trong mô ghép khác loài khối u Hs.746.T (tế bào ung thư dạ dày có khuếch đại & đột biến cMET) (Fig. 16). Quan sát sự ức chế mARN mã hóa PD-L1 bằng Hợp chất A23 trong H3122 (Ung thư tế bào phổi không nhỏ (NSCLC) có sự dịch chuyển ALK) in vitro (Fig. 17). Sự điều hòa giảm mARN mã hóa PD-L1 bằng Hợp chất A29, và Hợp chất A34 được quan sát lần lượt trong các mô hình mô ghép khác loài khối u mang LOXIMV1 (u melanin do đột biến BRAF, Fig. 18) và khối u HEYA8 (ung thư buồng trứng do đột biến KRAF, Fig. 19). Quan sát sự điều hòa giảm mARN mã hóa PD-L1 bằng Hợp chất A18 trong các mô hình mô ghép khác loài khối u mang UKE-1 (u tủy tăng sinh - Myeloproliferative Neoplasm - MPN) có đột biến JAK2V617F, Fig. 20).

Các kết quả được thể hiện ở đây minh họa vai trò của Hợp chất A17, hợp chất A34, hợp chất A18, hợp chất A29, và Hợp chất A23 trong việc điều hòa các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch đối với ung thư. Sự ức chế sự biểu hiện của PD-L1 quan sát được bằng các chất này đề xuất rằng các chất đích này có hoạt tính điều biến miễn dịch, ngoài ảnh hưởng của chúng đối với sự truyền tính hiệu ung thư. Do đó, các kết quả được thể hiện ở đây đề xuất rằng việc sử dụng các chất đích với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch chẳng hạn như PD-1, PD-L1, LAG-3 và/ hoặc TIM-3 sẽ đạt được sự đảo ngược có hiệu lực hơn về sự ức chế miễn dịch qua trung gian điểm kiểm tra miễn dịch.

Kết hợp bằng cách tham chiếu

Tất cả các công bố đơn, patent và các số truy cập được đề cập ở đây bằng cách này được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ như thể mỗi công bố đơn hoặc patent riêng lẻ được chỉ ra riêng lẻ và cụ thể để được kết hợp bằng cách tham chiếu.

Tương đương

Trong khi các phương án cụ thể của sáng chế đã được đề cập, phần mô tả nêu trên có tính chất minh họa và không nhằm để bị giới hạn. Nhiều biến thể của sáng chế sáng chế sẽ trở nên rõ rang đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng việc xem xét lại phần mô tả và yêu cầu bảo hộ. Toàn bộ phạm vi của sáng chế nên được xác định bằng cách tham chiếu yêu cầu bảo hộ, cùng với toàn bộ phạm vi các tương đương của chúng, và phần mô tả cùng với các biến thể nêu trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1) của người, bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32.

2. Phân tử kháng thể theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể được làm giống như của người, và/ hoặc phân tử kháng thể đặc hiệu đơn hoặc phân tử kháng thể đặc hiệu đôi.

3. Phân tử kháng thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phân tử kháng thể này có:

vùng biến đổi trên chuỗi nặng bao gồm ít nhất một, hai, ba hoặc bốn vùng khung (FW) có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169, hoặc trình tự axit amin ít nhất 90% giống với các trình tự này, hoặc có không nhiều hơn hai phần tử thế, xen đoạn hoặc mất đoạn axit amin

so với trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, hoặc 169; và/ hoặc

vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất một, hai, ba hoặc bốn vùng khung có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, hoặc 208, hoặc trình tự axit amin ít nhất 90% giống với các trình tự này, hoặc có không nhiều hơn hai phần tử thế, xen đoạn hoặc mất đoạn axit amin so với trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202 ,205, hoặc 208.

4. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38, 50, 82, hoặc 86, hoặc trình tự axit amin ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NOs: 38, 50, 82, hoặc 86; và/ hoặc

miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78, hoặc trình tự axit amin ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NOs: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, hoặc 78.

5. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:82, hoặc SEQ ID NO:86; và/ hoặc

miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:74, hoặc SEQ ID NO:78.

6. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

chuỗi nặng có trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:84, hoặc SEQ ID NO:88; và/ hoặc

chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO:44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:76, hoặc SEQ ID NO:80.

7. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 42;

(b) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(c) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70;

(d) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70;

(e) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46;

(f) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46;

(g) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54;

(h) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54;

(i) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58;

(j) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 62;

(k) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

(l) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 74;

(m) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78;

(n) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70;

(o) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 82 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66; hoặc

(p) vùng biến đổi trên chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và miền biến đổi trên chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66.

8. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

(a) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ

có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44;

(b) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(c) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68;

(d) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72;

(e) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 102 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72;

(f) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 44;

(g) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48;

(h) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48;

(i) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(j) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

(k) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60;

(l) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 64;

(m) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68;

(n) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68;

(o) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 52 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72;

(p) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72;

(q) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76;

(r) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 40 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80;

(s) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72;

(t) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 84 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68; hoặc

(u) chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68.

9. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phân tử kháng thể này là kháng thể đơn dòng, Fab, F(ab')2, Fv, hoặc mảnh Fv chuỗi đơn (scFv); hoặc chứa

vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4; và/ hoặc

vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ các vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda.

10. Phân tử kháng thể theo điểm 9, trong đó phân tử kháng thể này chứa:

(a) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 212 hoặc 214 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa;

(b) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến Serin thành Prolin ở vị trí 228 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 212 hoặc 214 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa;

(c) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Asparagin thành Alanin ở vị trí 297 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 180 của SEQ ID NO: 216 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa;

(d) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Aspartat thành Alanin ở vị trí 265 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 148 của SEQ ID NO: 217 và đột biến Prolin thành Alanin ở vị trí 329 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 212 của SEQ ID NO: 217, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa; hoặc

(e) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 234 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 117 của SEQ ID NO: 218 đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 235 theo cách đánh số theo EU hoặc vị trí 118 của SEQ ID NO: 218, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

11. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phân tử kháng thể này:

(a) có khả năng gắn kết với PD-1 của người có hằng số phân ly (KD) nhỏ hơn khoảng 0,2nM;

(b) gắn kết với miền tương tự Ig ngoại bào của PD-1; và/ hoặc

(c) có khả năng làm giảm sự gắn kết của PD-1 với PD-L1, PD-L2, hoặc cả hai, hoặc tế bào mà biểu hiện PD-L1 hoặc PD-L2.

12. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó phân tử kháng thể này có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với PD-1 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai đối với TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 or PD-L2; và/ hoặc trong đó phân tử kháng thể đã nêu chứa mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, một nữa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của một nửa kháng thể.

13. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang, tá dược hoặc chất ổn định dược dụng.

14. Axit nucleic mã hóa vùng biến đổi trên chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.

15. Axit nucleic mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nặng và/ hoặc các CDR 1-3 trên chuỗi nhẹ, trong đó axit nucleic này chứa trình tự nucleotit của SEQ ID NO: 108-120, 223, 122- 132, hoặc 133-146.

16. Axit nucleic theo điểm 15, trong đó axit nucleic này còn bao gồm:

trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi trên chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, hoặc 101

hoặc ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, hoặc 101; và/ hoặc

trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi trên chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104, hoặc 106, hoặc ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104, hoặc 106.

17. Axit nucleic theo điểm 16, trong đó axit nucleic này còn bao gồm:

trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, hoặc 103, hoặc ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, hoặc 103; và/ hoặc

trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 hoặc 107, hoặc ít nhất 85% giống với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 hoặc 107.

18. Vectơ biểu hiệu chứa axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 17.

19. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 17.

20. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể hoặc mảnh của nó, bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 19 trong điều kiện thích hợp cho sự biểu hiện gen.

21. Phương pháp *in vitro* phát hiện PD-1 trong mẫu sinh học, bao gồm (i) cho mẫu tiếp xúc với phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 trong điều kiện cho phép xảy ra sự tương tác của phân tử kháng thể và polypeptit, và (ii) phát hiện sự tạo phức hợp giữa phân tử kháng thể và mẫu.

22. Phương pháp *in vitro* phát hiện PD-1 trong mẫu sinh học theo điểm 21, trong đó bước (i) còn bao gồm cho mẫu tham chiếu tiếp xúc với phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 trong điều kiện cho phép xảy ra sự tương tác của phân tử kháng thể và polypeptit, và bước (ii) còn bao gồm phát hiện sự tạo thành phức hợp giữa phân tử kháng thể và mẫu tham chiếu.

23. Phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1) của người, bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng.

24. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang, tá dược hoặc chất ổn định dược dụng;

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng.

25. Phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1) của người, bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32,

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng;

trong đó đối tượng mắc hoặc được xác định là mắc một hoặc nhiều trong số các bệnh:

(a) ung thư mà biểu hiện PD-L1;

(b) ung thư mà dương tính đối với một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, IFN-γ;

(c) ung thư mà dương tính ba đối với PD-L1, CD8 và IFN- γ; hoặc

(d) ung thư mà dương tính tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL).

26. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang, tá dược hoặc chất ổn định dược dụng,

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng;

trong đó đối tượng mắc hoặc được xác định là mắc một hoặc nhiều trong số các bệnh:

(a) ung thư mà biểu hiện PD-L1;

(b) ung thư mà dương tính đối với một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, IFN-γ;

(c) ung thư mà dương tính ba đối với PD-L1, CD8 và IFN- γ; hoặc

(d) ung thư mà dương tính tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL).

27. Phân tử kháng thể có khả năng gắn kết với protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1) của người, bao gồm:

(a) vùng biến đổi trên chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi trên chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224, trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 14, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 33; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 của SEQ ID NO: 224; trình tự axit amin VHCDR2 của SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 của SEQ ID NO: 3; và

VL có trình tự axit amin VLCDR1 của SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 của SEQ ID NO: 11, trình tự axit amin VLCDR3 của SEQ ID NO: 32,

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng;

trong đó:

phân tử kháng thể này được sử dụng ở liều khoảng 1 đến 30mg/kg hoặc ở liều khoảng 1 đến 5mg/kg; và/ hoặc

trong đó phân tử kháng thể này được sử dụng một lần một tuần đến mỗi 2, 3, hoặc 4 tuần.

28. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và chất mang, tá dược hoặc chất ổn định dược dụng;

để sử dụng trong phương pháp kích thích phản ứng miễn dịch hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm ở đối tượng,

trong đó:

dược phẩm này được sử dụng ở liều khoảng 1 đến 30mg/kg hoặc ở liều khoảng 1 đến 5mg/kg; và/ hoặc

trong đó dược phẩm này được sử dụng một lần một tuần đến mỗi 2, 3, hoặc 4 tuần.

Chuỗi nặng (IgG1 của chuột)

```
      FWH1                              CDRH1    FWH2              CDRH2
QVQLQQSGSE LVRPGASVKL SCKAS GYTFT TYWMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL
QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKAS GYTFT TYWMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL

       FWH3                         CDRH3        FWH4
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTR WT TGTGAYWGQG TLVTVSA
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTR WT TGTGAYWGQG TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAA
```

Chuỗi nhẹ (κ của chuột)

```
      FWL1                        CDRL1                FWL2       CDRL2
DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKS SQSLL DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIF WASTR ESGVPDRFTG
DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKS SQSLL DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIF WASTR ESGVPDRFTG

    FWL3                        CDRL3     FWL4
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQN DYSY PCTFGGGTKL EIK
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQN DYSY PCTFGGGTKL EIKRAD
```

FIG.1

Chuỗi nặng

```
GL        QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWMHWVKQR HGQGLEWIGN IYPGSGSTNY
Mu mAb    ------S--- ---------- ---------- T------R-- P--------- ----T-GS-F

GL        DEKFKSKGTL TVDTSSSTAY MHLSSLTSED SAVYYCTR
Mu mAb    -----NRTS- ------T--- ---A------ --------WT TGTGAYWGQG TLVTVSA
```

Chuỗi nhẹ

```
GL        DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP KLLIYWASTR
Mu mAb    ---------- ---------- ---------- D------F-- ---------- ----F-----

GL        ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY P
Mu mAb    --------- ---V------ ---------- ---------- -CTFGGGTKL EIK
```

FIG. 2A

```
mAb         C   T   F   G   G   G   T   K   L   E   I   K
mAb     g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa
J2      - -a- --- --- --- --- --- --- --- --- --- --- ---c
J2          Y
```

FIG. 2B

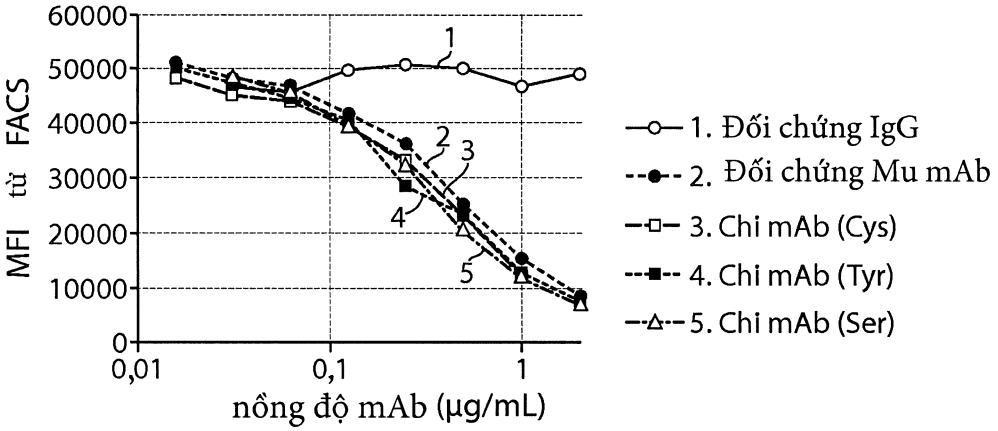

60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
MFI từ FACS
0,01
0,1
1
nồng độ mAb (µg/mL)
1
2
3
4
5
1. Đối chứng IgG
2. Đối chứng Mu mAb
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

FIG.3A

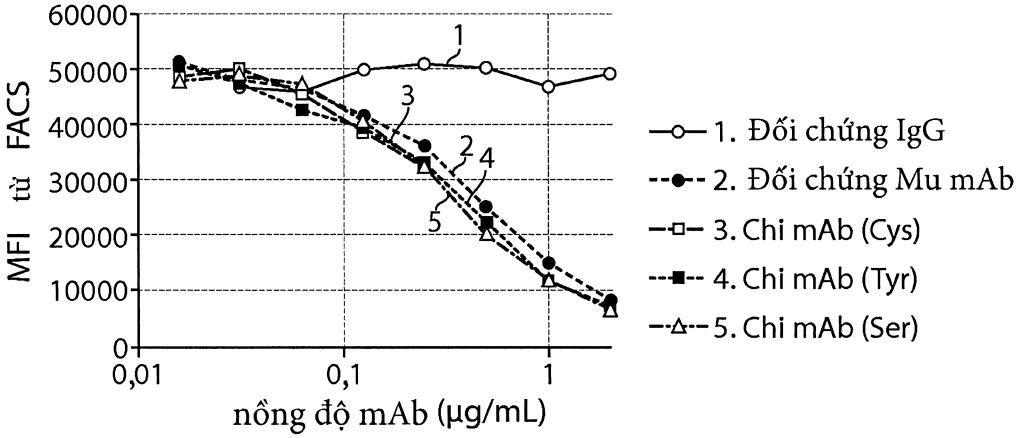

60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
MFI từ FACS
0,01
0,1
1
nồng độ mAb (µg/mL)
1
2
3
4
5
1. Đối chứng IgG
2. Đối chứng Mu mAb
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

FIG.3B

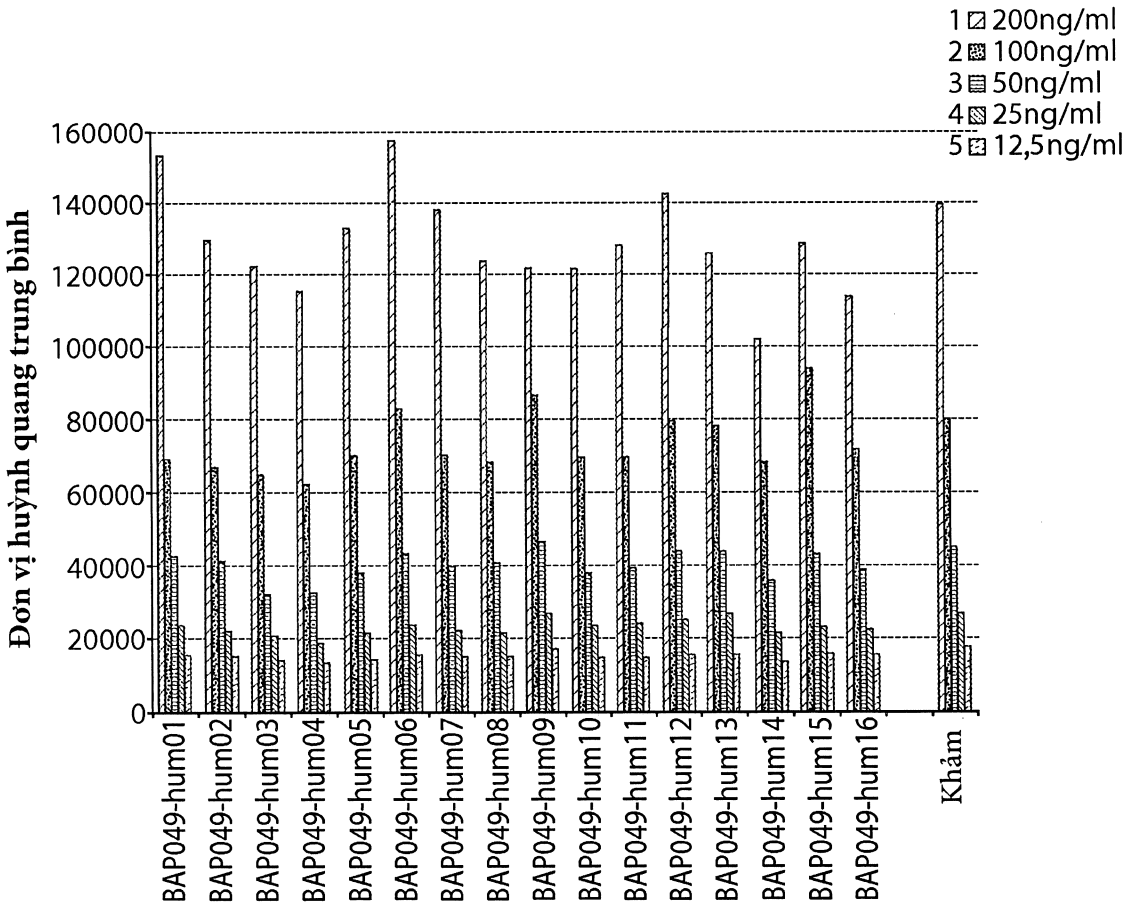
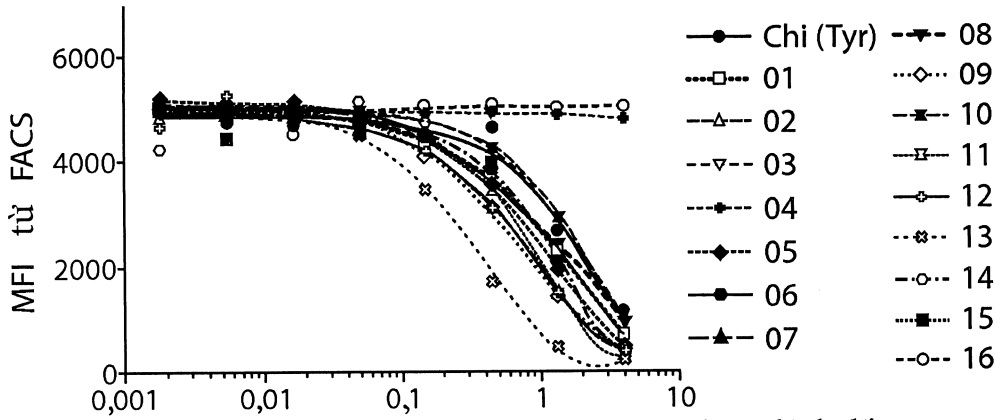

1 200ng/ml
2 100ng/ml
3 50ng/ml
4 25ng/ml
5 12,5ng/ml
Đơn vị huỳnh quang trung bình
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
BAP049-hum01
BAP049-hum02
BAP049-hum03
BAP049-hum04
BAP049-hum05
BAP049-hum06
BAP049-hum07
BAP049-hum08
BAP049-hum09
BAP049-hum10
BAP049-hum11
BAP049-hum12
BAP049-hum13
BAP049-hum14
BAP049-hum15
BAP049-hum16
Khảm

FIG. 4

Dòng số	Nồng độ µg/mL	Trình tự					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 HC đặc biệt			9 LC đặc biệt		
1	23,3	a	a	a	b	a	c
2	45,5	a	a	a	e	a	b
3	58,4	a	b	b	e	a	b
4	52,9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7,9	a	a	a	c	a	a
7	24,9	a	a	a	b	b	a
8	32,8	a	b	b	a	a	a
9	16,3	a	a	a	a	a	a
10	61,5	a	b	b	b	a	a
11	31,4	a	a	a	b	a	a
12	34,8	a	a	a	e	c	a
13	8,6	a	a	a	d	b	a
14	48,4	b	b	b	b	a	a
15	20,7	b	b	b	a	a	a
16	32,8	a	c	b	a	a	a

FIG.5

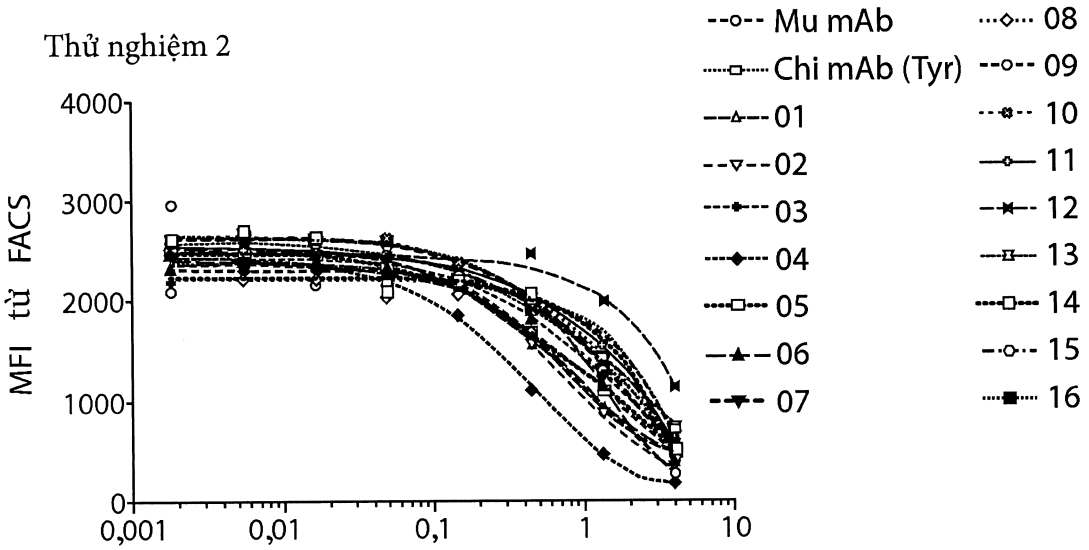
Thử nghiệm 1



Nồng độ mAb thử nghiệm/nồng độ mAb của chuột được đánh dấu

FIG.6A

Thử nghiệm 2



Nồng độ mAb thử nghiệm/nồng độ mAb của chuột được đánh dấu

FIG.6B

Dòng số	Nồng độ µg/mL	Trình tự						Xếp hạng	Gắn kết cạnh tranh		Xếp hạng
		HC			LC			Dữ liệu FACS	Thử nghiệm thứ nhất	Thử nghiệm thứ hai	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
Khảm	20,6	4 HC đặc biệt			9 LC đặc biệt						
1	23,3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45,5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58,4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52,9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7,9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24,9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32,8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16,3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61,5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31,4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34,8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8,6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48,4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20,7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32,8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

* Các ô trống có nghĩa là nhỏ hơn 4

FIG. 7

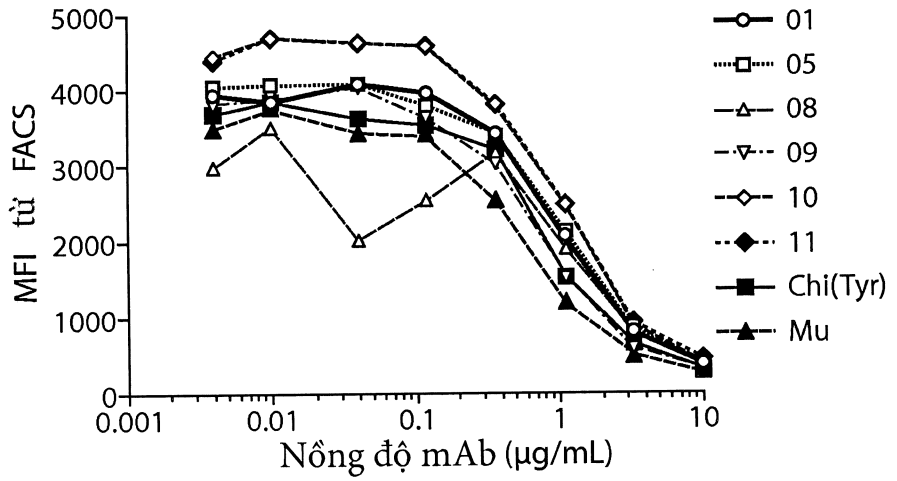

5000
4000
3000
2000
1000
0
MFI từ FACS
0.001
0.01
0.1
1
10
Nồng độ mAb (µg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

FIG.8A

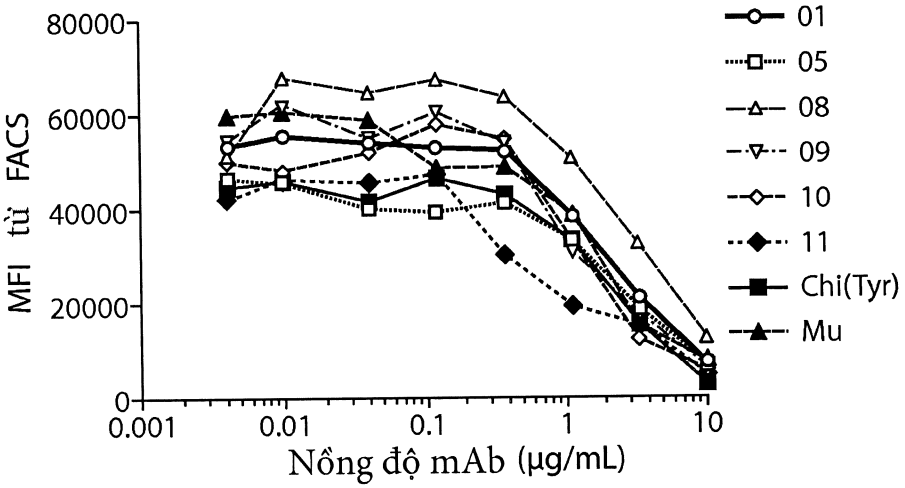

80000
60000
40000
20000
0
MFI từ FACS
0.001
0.01
0.1
1
10
Nồng độ mAb (µg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

FIG.8B

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC      QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum02-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum05-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum06-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum07-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum09-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum11-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum12-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum13-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum03-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum04-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum08-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum10-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum14-HC    QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum15-HC    QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum16-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF

                              70        80        90       100       110
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC      DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum02-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum05-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum06-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum07-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum09-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum11-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum12-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum13-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum03-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum04-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum08-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum10-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum14-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum15-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum16-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
```

FIG. 9A

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC      QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum02-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum05-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum06-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum07-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum09-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum11-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum12-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum13-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum03-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum04-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum08-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum10-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum14-HC    ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L............
BAP049-hum15-HC    ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L............
BAP049-hum16-HC    E...V...A.VKK..E.LRI...G..............A.......M............

                             70        80        90       100       110
                      ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC      DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum02-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum05-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum06-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum07-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum09-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum11-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum12-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum13-HC    .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum03-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum04-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum08-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum10-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum14-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum15-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum16-HC    .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
```

FIG. 9B

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC      DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum09-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum15-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum16-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum10-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum11-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum14-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum06-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum07-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum13-LC    DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum12-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR
BAP049-hum02-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum03-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum01-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum04-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum05-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

                          70        80        90        100       110
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC      ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum09-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum15-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum11-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum14-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum06-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum12-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum02-LC    ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum03-LC    ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01-LC    ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum05-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
```

FIG. 10A

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum09-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum15-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum16-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum10-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum11-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum14-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum06-LC     ......T.L..P..P..PASI..........................A.R...Y.....
BAP049-hum07-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum13-LC     .V......L..P..L.QPASI..........................KA.....Y.....
BAP049-hum12-LC     ..Q........SASV.DR..IT.....................L.....S.Q...Y.....
BAP049-hum02-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum03-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum01-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum04-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum05-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....

                              70        80        90        100       110
                        ....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum09-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum15-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum16-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum10-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum11-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum14-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum06-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum07-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum13-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum12-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y..........
BAP049-hum02-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y..........
BAP049-hum03-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y..........
BAP049-hum01-LC     .....S..S....G.E.......L.PD.F.T..........Y..........
BAP049-hum04-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y..........
BAP049-hum05-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y..........
```

FIG.10B

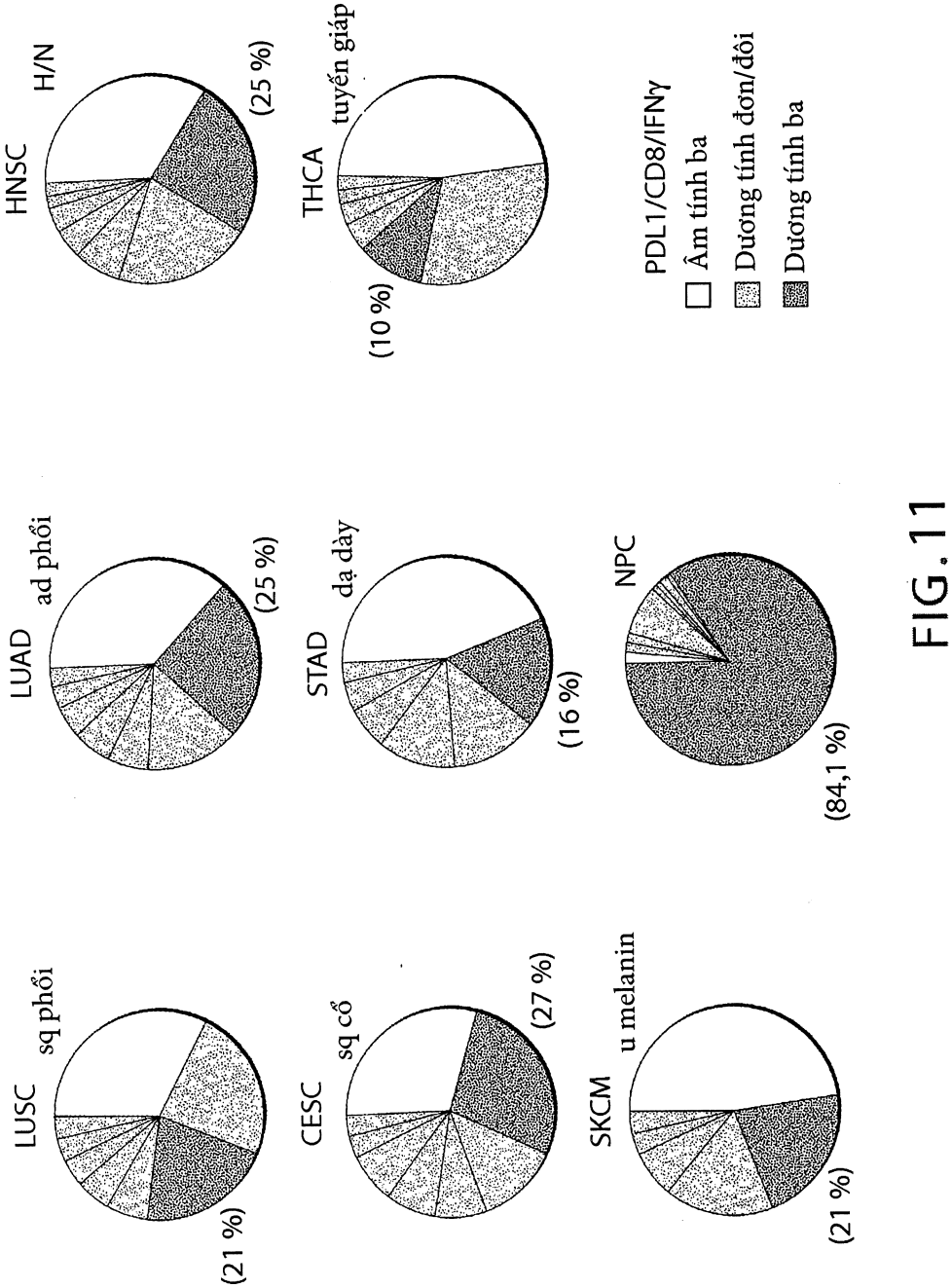

HNSC H/N
(25 %)
THCA tuyến giáp
(10 %)
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính ba
LUAD ad phổi
(25 %)
STAD dạ dày
(16 %)
NPC
(84,1 %)
LUSC sq phổi
(21 %)
CESC sq cổ
(27 %)
SKCM u melanin
(21 %)

FIG. 11

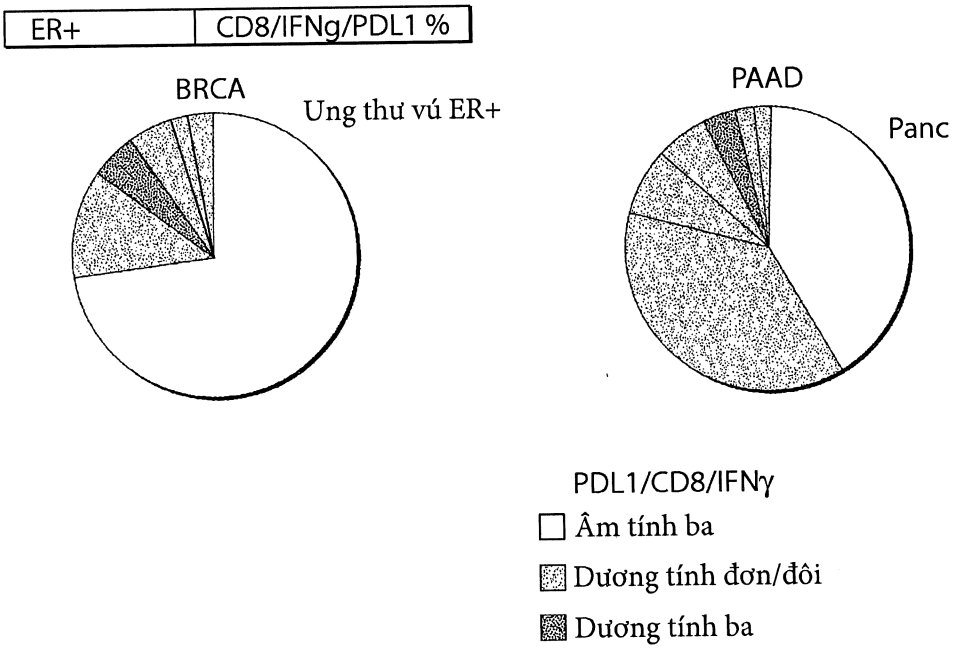

ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
Ung thư vú ER+
PAAD
Panc
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính ba

FIG.12

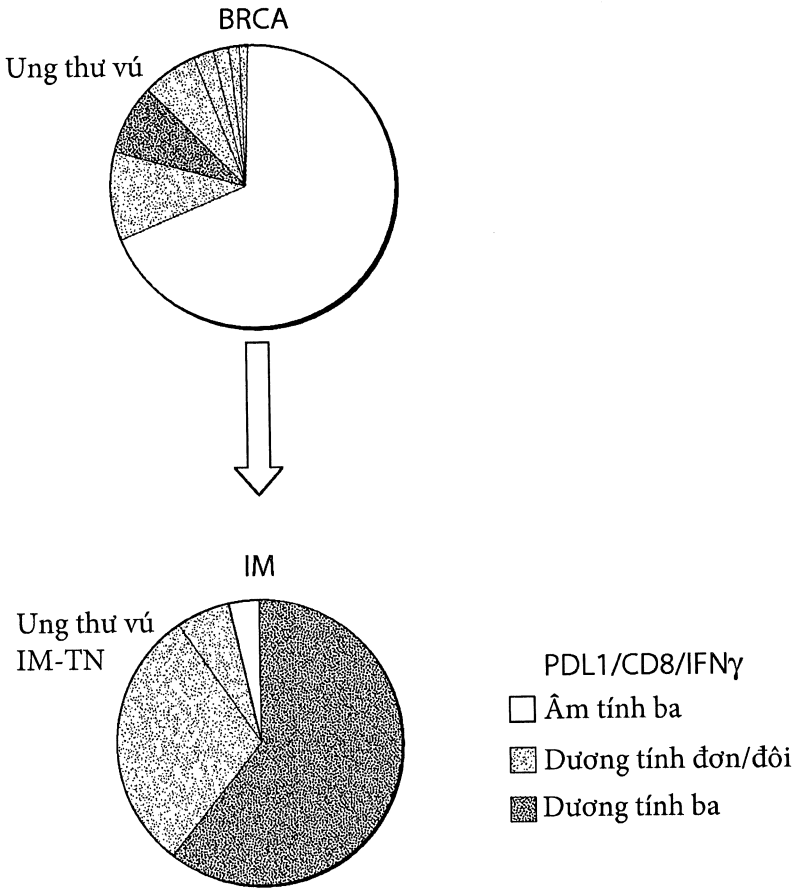

BRCA
Ung thư vú
IM
Ung thư vú
IM-TN
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính ba

FIG.13

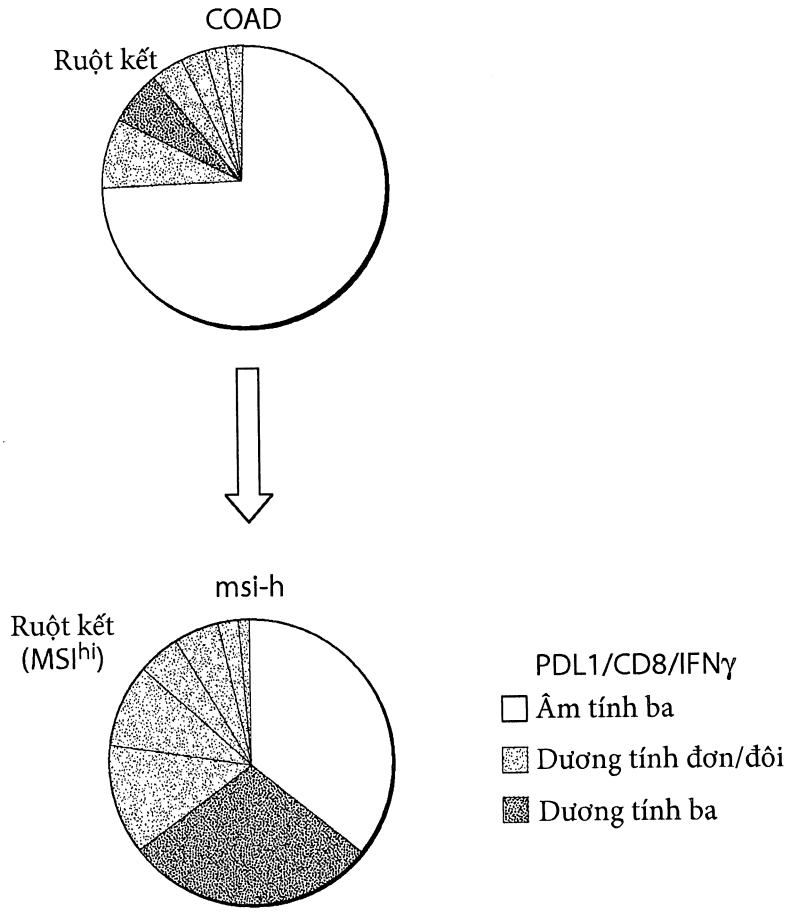
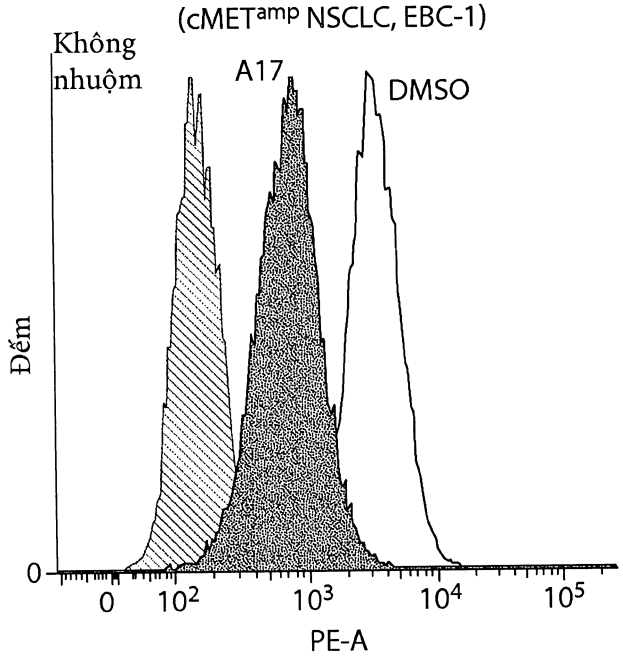

COAD
Ruột kết
msi-h
Ruột kết
(MSI^hi)
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính ba

FIG.14

Hợp chất A17 điều hòa giảm sự biểu hiện của PDL1

(cMET^{amp} NSCLC, EBC-1)



Sự biểu hiện của PDL1 bằng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy

FIG.15

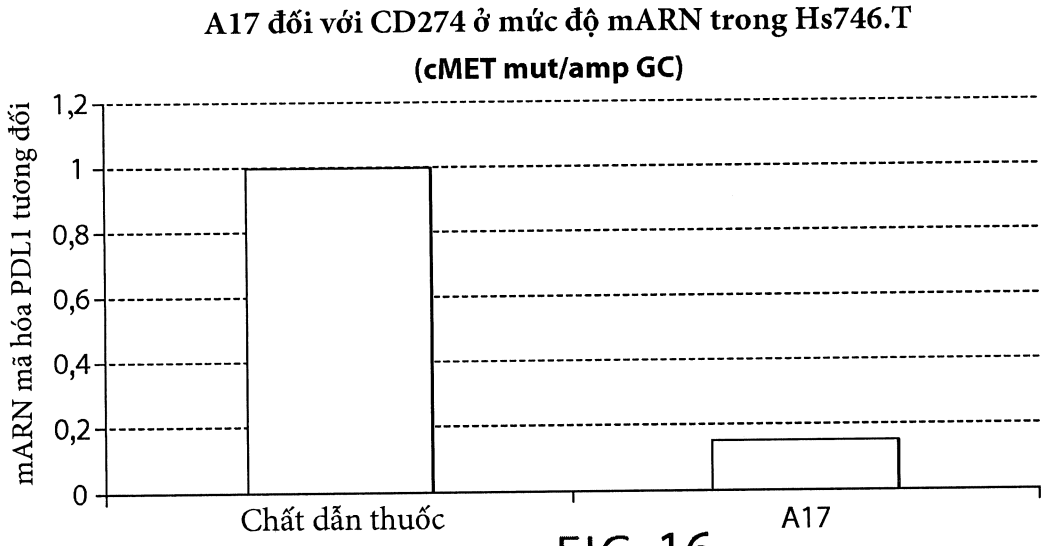

A17 đối với CD274 ở mức độ mARN trong Hs746.T
(cMET mut/amp GC)
mARN mã hóa PDL1 tương đối
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Chất dẫn thuốc
A17

FIG.16

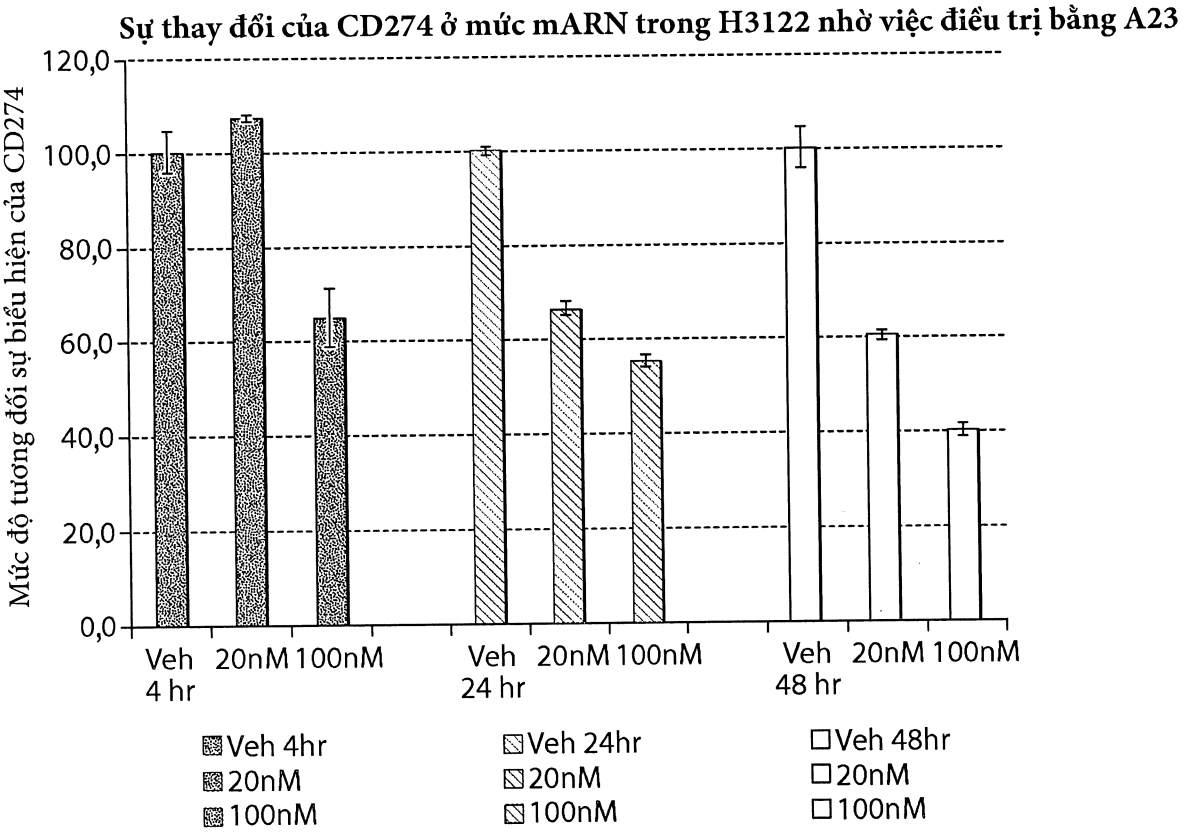

Sự thay đổi của CD274 ở mức mARN trong H3122 nhờ việc điều trị bằng A23
Mức độ tương đối sự biểu hiện của CD274
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
Veh 20nM 100nM
4 hr
Veh 20nM 100nM
24 hr
Veh 20nM 100nM
48 hr
Veh 4hr
20nM
100nM
Veh 24hr
20nM
100nM
Veh 48hr
20nM
100nM

FIG.17

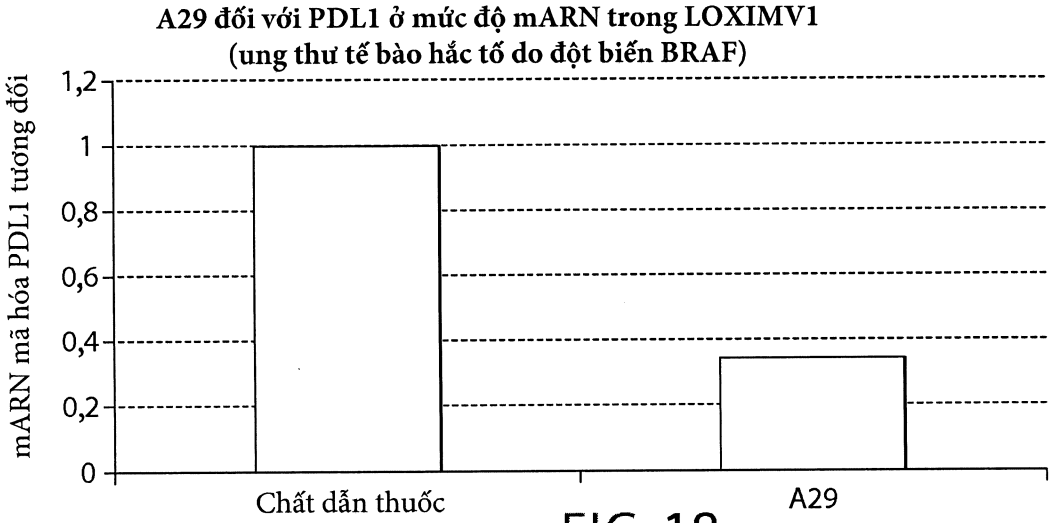

A29 đối với PDL1 ở mức độ mARN trong LOXIMV1
(ung thư tế bào hắc tố do đột biến BRAF)
mARN mã hóa PDL1 tương đối
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Chất dẫn thuốc
A29

FIG.18

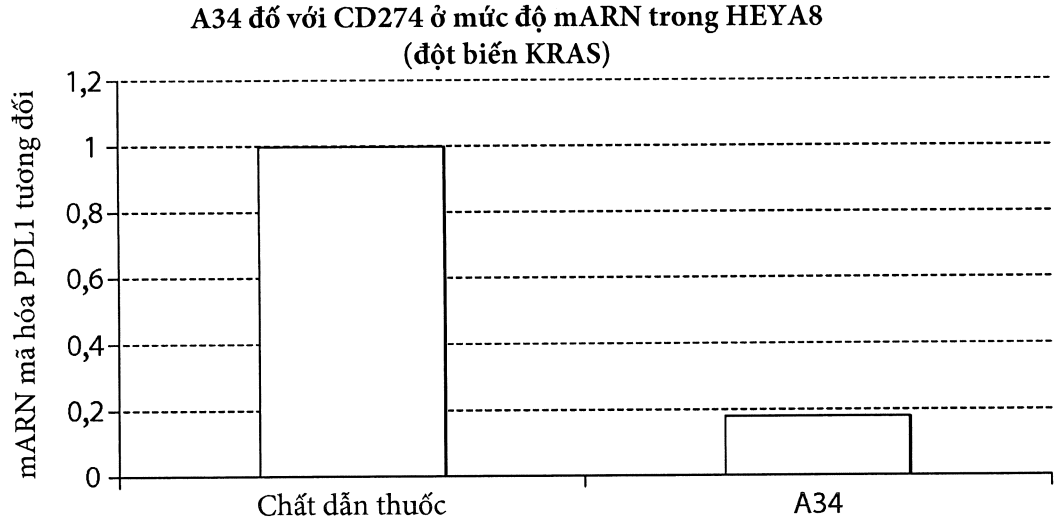

A34 đố với CD274 ở mức độ mARN trong HEYA8
(đột biến KRAS)
mARN mã hóa PDL1 tương đối
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Chất dẫn thuốc
A34

FIG.19

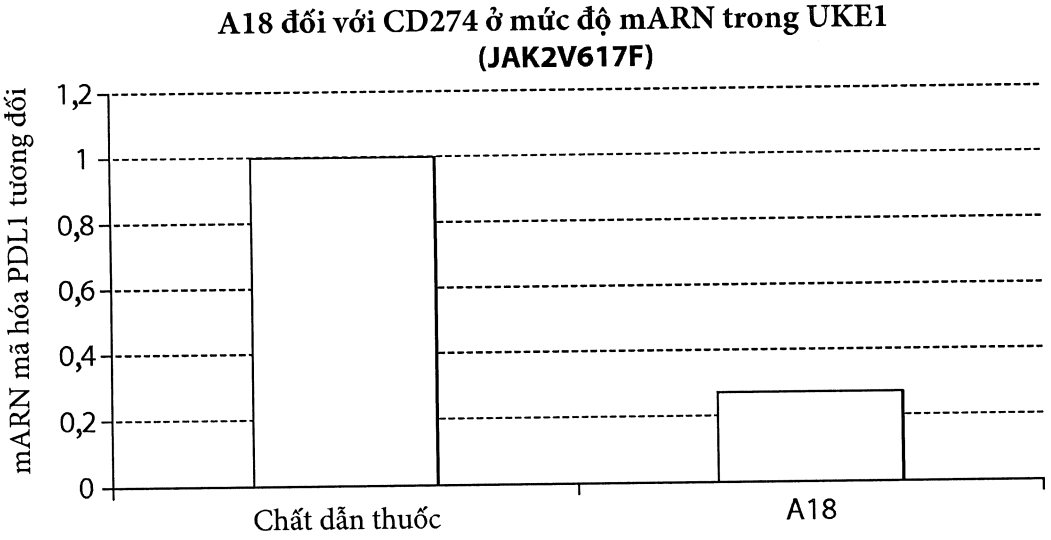

A18 đối với CD274 ở mức độ mARN trong UKE1
(JAK2V617F)
mARN mã hóa PDL1 tương đối
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Chất dẫn thuốc
A18

FIG. 20

Danh mục trình tự

<110> DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
NOVARTIS AG
PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE

<120> PHÂN TỬ KHÁNG THỂ CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI PROTEIN GÂY CHẾT THEO CHƯƠNG TRÌNH-1 (PD-1) CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

<130> C2160-7000WO

<140>
<141>

<150> 62/094,834
<151> 2014-12-19

<150> 62/059,676
<151> 2014-10-03

<150> 61/931,512
<151> 2014-01-24

<160> 237

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 1
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 2
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp "

<400> 3
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 5
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 7
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"
<400> 7
caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a
351

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"
<400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 9
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"
<400> 9
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a
351

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"
<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"
<400> 11
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 13
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 14
Trp Ala Ser
1

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 17
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 17
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact
60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg
180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa
339

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 19
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 20
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 21
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 21
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 22
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 23
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 24
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 25
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 25
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact
60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg
180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 26
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 26
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 27
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 27
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact
60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg
180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285
```

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 31
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 31
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg
120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac
240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 32
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 33
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 34
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 35
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 35
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact
60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg
180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 36
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 36
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 37
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 37
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact
60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg
180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 38
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 39
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc
120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

```
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270
```

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 41
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 41
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc
120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 42
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 43
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc
240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 44
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 44
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 45
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 45
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc
240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 47
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca
240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 48
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 49
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 49
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca
240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 51
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc
120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 52
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 53
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 53
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc
120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 54
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 55
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 55
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc
240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 56
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 56
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 57
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 57
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc
240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 58
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 59
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 59
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 61
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 61
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 62
Glu 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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 63
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 63
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 64
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 64

```
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
        35                  40                  45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 65
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 65
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 66
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 67
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 67
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc
60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 68
<211> 220
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 69
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 69
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc
60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 70
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 71
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 71
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 72
<211> 220

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 72
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 73
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 73
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 74
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 74
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 75
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 75
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 76

<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 77
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 77
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc
120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 78
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 78
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 79
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 79
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc
60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa
339

<210> 80
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 80
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 81
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 81
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc
60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc
120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg
180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc
240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat
300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 82

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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 83
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc
120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 84
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 85
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 85
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc
120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 87
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c
351

<210> 88
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300
```

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 89
<211> 1332
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 89
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc
180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc
1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc
1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
1320

tctctgggta aa
1332

<210> 90
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 90
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc
60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct
120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc
180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca
300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t
351

<210> 91
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 92
<211> 1329
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 92
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc
60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct
120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc
180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac
240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca
300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc
360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc
480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac
540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt
600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc
660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc
720

cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg
780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag
840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg
900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc
960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct
1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg
1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc
1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt
1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg
1320

tccctgggc
1329

<210> 93
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 93
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc
60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc
240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag
339

<210> 94
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 94
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc
60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc
240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc
360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc
660

<210> 95
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 95
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt
60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct
120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc
180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat
240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact
300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c
351

<210> 96
<211> 1329
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 96
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt
60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct
120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc
180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat
240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact
300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact
360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct
420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc
480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac
540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc
600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc
660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc
720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc
780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag
840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg
900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg
960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc
1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc
1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc
1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc
1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc
1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc
1320

tccctggga
1329

<210> 97
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 97

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca
60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga
180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact
240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac
300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag
339

<210> 98
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 98
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca
60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga
180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact
240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac
300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc
660

<210> 99
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 99
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc
60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc
240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag
339

<210> 100
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 100
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc
60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc
240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc
360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc
660

<210> 101
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 101
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc
60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc
120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc
180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac
240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc
300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c
351

<210> 102
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 103
<211> 1329
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 103
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc
60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc
120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc
180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac
240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc
300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc
360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc
420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc
480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac
540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt
600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc
660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc
720

cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg
780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag
840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg
900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc
960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct
1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg
1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc
1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc
1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt
1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg
1320

tccctgggc
1329

<210> 104
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 104
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc
60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc
240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag
339

<210> 105
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 105
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc
60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg
180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc
240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac
300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc
360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc
660

<210> 106
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 106
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca
60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccc agactgctga tctactgggc ctctactaga
180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact
240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac
300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag
339

<210> 107
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 107
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca
60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc
120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccct agactgctga tctactgggc ctctactaga
180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact
240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac
300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc
360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc
660

<210> 108
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 108
acttactgga tgcac
15

<210> 109
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 109

aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c
51

<210> 110
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 110
tggactactg ggacgggagc ttat
24

<210> 111
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 111
ggctacacat tcaccactta c
21

<210> 112
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 112
tatcctggta ctggtggt
18

<210> 113
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 113
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c
51

<210> 114
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 114
tgggcatcca ctagggaatc t
21

<210> 115
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 115
cagaatgatt atagttatcc gtgcacg
27

<210> 116
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 116
agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc
39

<210> 117
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 117
tgggcatcc
9

<210> 118
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 118
gattatagtt atccgtgc
18

<210> 119
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 119
cagaatgatt atagttatcc gtacacg
27

<210> 120
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 120
gattatagtt atccgtac
18

<210> 121
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 121
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c
51

<210> 122
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 122
acctactgga tgcac
15

<210> 123
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 123
aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c
51

<210> 124
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 124
tggacaaccg gcacaggcgc ttat
24

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 125
ggctacacct tcaccaccta c
21

<210> 126
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 126
tatcctggca ccggcggc
18

<210> 127
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 127
aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c
51

<210> 128
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 128
tgggcctcca cccgggaatc t
21

<210> 129
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 129
cagaacgact actcctaccc ctacacc
27

<210> 130
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 130
tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc
39

<210> 131
<211> 9

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 131
tgggcctcc
9

<210> 132
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 132
gactactcct acccctac
18

<210> 133
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 133
acctactgga tgcac
15

<210> 134
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 134
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t
51

<210> 135
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 135
tggactaccg gcacaggcgc ctac
24

<210> 136
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 136
ggctacacct tcactaccta c
21

<210> 137
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 137
taccccggca ccggcggc
18

<210> 138
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 138
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c
51

<210> 139
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 139

tgggcctcta ctagagaatc a
21

<210> 140
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 140
cagaacgact atagctaccc ctacacc
27

<210> 141
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 141
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc
39

<210> 142
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 142
tgggcctct
9

<210> 143
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 143
gactatagct acccctac
18

<210> 144
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 144
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c
51

<210> 145
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 145
tggaccaccg gaaccggcgc ctat
24

<210> 146
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 146
taccctggca ccggcggc
18

<210> 147
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 148
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 148
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc
60

tcctgtaagg gttct
75

<210> 149
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 149
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc
60

tcctgcaagg gctct
75

<210> 150
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 150
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt
60

agctgtaaag gttca
75

<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 151
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
20 25

<210> 152
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 152
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttct
75

<210> 153
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 153
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 154
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 154
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt
42

<210> 155
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 155
tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc
42

<210> 156
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 156
tgggtccgcc aggctaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt
42

<210> 157
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 157
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 158
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt
42

<210> 159
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 159

tggatccggc agtccccctc taggggcctg gaatggctgg gc
42

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 161
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gt
42

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 162
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 163
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 163

agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg
60

agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga
96

<210> 164
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 164
agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg
60

agatccgagg acaccgccgt gtactactgc acccgg
96

<210> 165
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 165
agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg
60

agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg
96

<210> 166
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 166
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 167

<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 167
agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg
60

agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga
96

<210> 168
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 168
aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg
60

cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt accaga
96

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 169
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 170
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc
33

<210> 171
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 171
tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct
33

<210> 172
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 172
tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc
33

<210> 173
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 173
tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc
33

<210> 174
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 175
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 175
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc
60

atcacctgc
69

<210> 176
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 176
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc
60

atcacatgc
69

<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 177
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
            20

<210> 178
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 178
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgc
69

<210> 179
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 179
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc
60

ctgtcctgc
69

<210> 180
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 180
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca
60

ctgagctgt
69

<210> 181
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 181
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 182
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 182
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
60

atctcctgc
69

<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 183
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 184
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 184
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc
60

atctcctgc
69

<210> 185
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 186
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 186
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgc
69

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 187
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 188
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat
45

<210> 189
<211> 45
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 189
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctac
45

<210> 190
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 190
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac
45

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 191
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 192
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 192
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat
45

<210> 193
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 193
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac
45

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 194
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 195
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat
45

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 196
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 197
ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt
60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt
96

<210> 198
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 198
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc
60

agcctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc
96

<210> 199
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 199
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct
60

agcctggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt
96

<210> 200
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 200
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 201
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 201
gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat
60

aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt
96

<210> 202
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 202
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 203
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 203
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc
60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt
96

<210> 204
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 204
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttaccct gaccatctcc
60

agcctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc
96

<210> 205
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 205
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 206
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 206
ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc
60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt
96

<210> 207
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 207
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct
60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt
96

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 208
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 209
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa
30

<210> 210
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 210
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag
30

<210> 211
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 211
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag
30

<210> 212
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

```
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> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213
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> 214
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                325
```

<210> 215
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

```
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> 216
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15


Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30


Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45


Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60


Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80


Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95


Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110


Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125


Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140


Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160


Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175


Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190


His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 218
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 219
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 219
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 220
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 220
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 221
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 221
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Val Gln Ala

<210> 222
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 222
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 223
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<400> 223
tggactactg ggacgggagc ttac
24

<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 224
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 225
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 225
Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 226
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 226
gctgacagac taacagactg ttcc
24

<210> 227
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 227
caaatgtggt atggctga
18

<210> 228
<211> 134
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: đoạn mồi tổng hợp"

<400> 228
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala
130

<210> 229
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 229
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Ala Asp
115

<210> 230
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 230
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg

<210> 231
<211> 101
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 231
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro
100

<210> 232
<211> 37
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 232
g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa
37
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 233
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 234
<211> 38
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 234
g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c
38
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 235
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 236

Met Tyr Pro Pro Tyr
1 5

<210> 237
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 237
Arg Gly Asp Ser
1