(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) **1-0033453**

(51)[7] **C07K 16/18**; G01N 33/68

(13) **B**

(21) 1-2017-05248
(22) 02/06/2016
(86) PCT/US2016/035409 02/06/2016
(87) WO 2016/196726 08/12/2016
(30) 62/171,693 05/06/2015 US
(45) 26/09/2022 414
(43) 25/05/2018 362A
(73) 1. GENENTECH, INC. (US)
1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, United States of America
2. AC IMMUNE SA (CH)
EPFL Innovation Park, Building B, CH-1015 Lausanne, Switzerland
(72) ADOLFSSON, Oskar (IS); AYALON, Gai (IL); DI CARA, Danielle Marie (GB); HOTZEL, Isidro (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG ĐƯỢC PHÂN LẬP MÀ LIÊN KẾT VÀO TAU CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM BAO GỒM KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng Tau, dược phẩm chứa chúng và các phương pháp sản xuất chúng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thể tiếp hợp miễn dịch chứa kháng thể này, axit nucleic được phân lập mã hóa kháng thể này và tế bào chủ bao gồm axit nucleic này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các kháng thể kháng Tau và các phương pháp sử dụng chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các đám rối sợi thần kinh và các sợi mạng thần kinh (neuropil thread-NT) là các dấu hiệu điển hình bệnh lý thần kinh chính của bệnh Alzheimer (Alzheimer Disease-AD). Các NT được cấu thành bởi protein Tau gắn liền với vi quản mà đã trải qua các dạng cải biến sau dịch mã bao gồm cả quá trình phosphoryl hóa, và phát triển bằng quá trình kết tụ của các đồng phân hình thể Tau được phosphoryl hóa quá mức. AD có chung bệnh học này với nhiều bệnh lý tau thoái hóa thần kinh, đặc biệt là với các loại bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương (frontotemporal dementia-FTD) nhất định. Protein Tau dường như là một nhân tố chính trong hiện tượng mất nhận thức trong bệnh AD và các bệnh lý tau thoái hóa thần kinh có liên quan.

Các phương pháp trị liệu mà hướng đích đến protein Tau thì khan hiếm và chủ yếu bao gồm các chất ức chế của các kinaza mà được cho là có tác dụng làm tăng mức phosphoryl hóa Tau đến các mức bệnh lý, và các hợp chất có tác dụng chặn quá trình kết tụ bào chất của protein Tau được phosphoryl hóa quá mức. Các phương pháp này hứng chịu các bất cập khác nhau về tính đặc hiệu và độ hiệu nghiệm. Có nhu cầu về các chất trị liệu phụ thêm mà hướng đích đến các đồng phân hình thể protein bệnh lý mà đã biết được là gây ra hoặc được cho là gây ra các rối loạn thoái hóa thần kinh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các kháng thể kháng Tau và các phương pháp sử dụng chất này.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này liên kết vào Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết epitop trong phạm vi các axit amin 2 đến 24 của Tau người trưởng thành. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người, hoặc kháng thể thể khảm. Theo một số phương án, kháng thể này là đoạn kháng thể mà liên kết Tau của người. Theo một số phương án, Tau của người bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344; hoặc

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34; hoặc

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296, và 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347;

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307;

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47;

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67;

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 216; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; HVR-L2 bao gồm trình tự axit

amin là SEQ ID NO: 36; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37; hoặc HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296, và 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 216; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là

SEQ ID NO: 36; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37; hoặc
HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 10, 20, 280, 290, và 340;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 11, 21, 281, 291, và 341;

VH như ở (a) và VL như ở (b);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70, 300, và 452 đến 459;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 71, 301, và 460 đến 467;

VH như ở (d) và VL như ở (e);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 40;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 41;

VH như ở (g) và VL như ở (h);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 60;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 61;

VH như ở (j) và VL như ở (k);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 210;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 211;

VH như ở (m) và VL như ở (n);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ

ID NO: 30;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 31;

VH như ở (p) và VL như ở (q);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 50;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 51; hoặc

VH như ở (s) và VL như ở (t).

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 10, 20, 280, 290, và 340;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 11, 21, 281, 291, và 341;

VH như ở (a) và VL như ở (b);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 70, 300, và 452 đến 459;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 71, 301, và 460 đến 467;

VH như ở (d) và VL như ở (e);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 40;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 41;

VH như ở (g) và VL như ở (h);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 60;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 61;

VH như ở (j) và VL như ở (k);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 210;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 211;

VH như ở (m) và VL như ở (n);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 30;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 31;

VH như ở (p) và VL như ở (q);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 50;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 51; hoặc
VH như ở (s) và VL như ở (t).

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 343; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 344; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 345; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 340 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 341.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết vào Tau của người được đề

xuất, trong đó kháng thể này liên kết epitop trong phạm vi các axit amin 19 đến 33, 19 đến 42, 28 đến 44, 37 đến 51, 100 đến 114, 109 đến 123, 118 đến 132, 154 đến 168, 172 đến 177, 217 đến 231, hoặc 397 đến 411 của Tau người trưởng thành.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224; HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 233; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234; hoặc

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 255; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177;

HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và 336; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227;
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237; hoặc
HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267.
Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:
HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117 ;
HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 255; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257; hoặc

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; HVR-L5 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197; hoặc

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và 336; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227;

HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; HVR-H2 bao gồm trình tự axit

amin là SEQ ID NO: 233; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237; hoặc HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 110;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 111;

VH như ở (a) và VL như ở (b);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 130;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 131;

VH như ở (d) và VL như ở (e);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 140;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 141;

VH như ở (g) và VL như ở (h);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 150;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 151;

VH như ở (j) và VL như ở (k);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 160;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 161; hoặc

VH như ở (m) và VL như ở (n);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 250;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 251;
VH như ở (p) và VL như ở (q);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 270;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 271;
VH như ở (s) và VL như ở (t);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 100;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 101; hoặc
VH như ở (v) và VL như ở (w);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 170;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 171;
VH như ở (y) và VL như ở (z);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 190;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 191;
VH như ở (bb) và VL như ở (cc);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 240;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 241; hoặc
VH như ở (ee) và VL như ở (ff);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình

tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 80, 310, 320, 330, và 446 đến 451;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 81, 311, 321, 331, và 442 đến 445;
VH như ở (hh) và VL như ở (ii);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 90;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 91;
VH như ở (kk) và VL như ở (ll);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 120;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 121;
VH như ở (nn) và VL như ở (oo);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 180;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 181;
VH như ở (qq) và VL như ở (rr);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 200;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 201;
VH như ở (tt) và VL như ở (uu);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 220;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 221;
VH như ở (ww) và VL như ở (xx);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 230;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID

NO: 231;

VH như ở (zz) và VL như ở (aaa);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 260;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 261; hoặc

VH như ở (ccc) và VL như ở (ddd).

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 110;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 111;

VH như ở (a) và VL như ở (b);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 130;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 131;

VH như ở (d) và VL như ở (e);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 140;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 141;

VH như ở (g) và VL như ở (h);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 150;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 151;

VH như ở (j) và VL như ở (k);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 160;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 161; hoặc

VH như ở (m) và VL như ở (n);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 250;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 251;

VH như ở (p) và VL như ở (q);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 270;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 271; hoặc

VH như ở (s) và VL như ở (t)

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 100;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 101; hoặc

VH như ở (v) và VL như ở (w);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 170;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 171;
VH như ở (y) và VL như ở (z);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 190;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 191;
VH như ở (bb) và VL như ở (cc);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 240;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 241;
VH như ở (ee) và VL như ở (ff);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 80, 310, 320, 330, và 446 đến 451;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 81, 311, 321, 331, và 442 đến 445;
VH như ở (hh) và VL như ở (ii);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 90;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 91;
VH như ở (kk) và VL như ở (ll);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 120;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 121;
VH như ở (nn) và VL như ở (oo);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 180;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 181;
VH như ở (qq) và VL như ở (rr);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 200;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 201;
VH như ở (tt) và VL như ở (uu);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 220;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 221;
VH như ở (ww) và VL như ở (xx);
vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 230;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 231;
VH như ở (zz) và VL như ở (aaa);

vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 260;
vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự là SEQ ID NO: 261; hoặc
VH như ở (ccc) và VL như ở (ddd).

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể là kháng thể IgG1 hoặc kháng thể IgG4. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể là kháng thể IgG4. Theo một số phương án như vậy, kháng thể này bao gồm đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể bao gồm đột biến S228P. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể bao gồm đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể là kháng thể IgG4 bao gồm đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E. Theo một số phương án, kháng thể này là đoạn kháng thể. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể này có thể là kháng thể IgG4 bao gồm đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E, và thiếu lysin đầu tận cùng C (des-K) của vùng hằng định của chuỗi nặng. Lysin đầu tận cùng C của vùng hằng định của chuỗi nặng có thể được loại bỏ, ví dụ, trong suốt quá trình tinh chế kháng thể hoặc bằng quá trình xử lý công nghệ tái tổ hợp axit nucleic mã hóa kháng thể sao cho lysin đầu tận cùng C không được mã hóa.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập mà liên kết Tau của người được đề xuất, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D là nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 75nM, hoặc nhỏ hơn 50nM. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).

Theo một số phương án, axit nucleic được phân lập được đề xuất, trong đó axit nucleic được phân lập này mã hóa kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tế bào chủ được đề xuất, trong đó tế bào chủ này bao gồm axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp sản xuất kháng thể được đề xuất, bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể.

Theo một số phương án, thể tiếp hợp miễn dịch được đề xuất, trong đó thể tiếp hợp miễn

dịch này bao gồm kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này và chất trị liệu.
Theo một số phương án, kháng thể được đánh dấu được đề xuất, bao gồm kháng thể được mô tả trong bản mô tả này và chất có thể phát hiện được.
Theo một số phương án, dược phẩm được đề xuất, bao gồm kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này và chất mang dược dụng.
Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh gắn liền với protein Tau được đề xuất, bao gồm việc cho cá thể có bệnh liên quan đến protein Tau dùng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh gắn liền với protein Tau này là bệnh lý tau. Theo một số phương án, bệnh lý tau này là bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, bệnh lý tau được chọn lựa từ bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, bệnh lý tau là bệnh Alzheimer hoặc liệt trên nhân tiến triển.
Theo một số phương án, phương pháp giữ lại hoặc làm tăng khả năng nhớ nhận thức hoặc làm chậm hiện tượng mất trí nhớ ở cá thể được đề xuất, bao gồm việc cho dùng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể được mô tả trong bản mô tả này.
Theo một số phương án, phương pháp làm giảm mức protein Tau, protein Tau không được phosphoryl hóa, protein Tau được phosphoryl hóa, hoặc protein Tau được phosphoryl hóa quá mức ở cá thể được đề xuất, bao gồm việc cho dùng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho cách sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho cách sử dụng trong việc điều trị bệnh lý tau ở cá thể. Theo một số phương án, bệnh lý tau này là bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, bệnh lý tau được chọn lựa từ bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, bệnh lý tau là bệnh Alzheimer hoặc liệt trên nhân tiến triển.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho cách sử dụng trong việc giữ lại hoặc làm tăng khả năng nhớ nhận thức hoặc làm chậm hiện tượng mất trí nhớ ở cá thể. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho cách sử dụng trong việc làm giảm mức protein Tau, protein Tau được phosphoryl hóa, protein Tau không được phosphoryl hóa, hoặc protein Tau được phosphoryl hóa quá mức ở cá thể.

Theo một số phương án, cách sử dụng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho việc sản xuất dược phẩm dùng để điều trị bệnh gắn liền với protein Tau ở cá thể. Theo một số phương án, bệnh gắn liền với protein Tau là bệnh lý tau. Theo một số phương án, bệnh lý tau này là bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, bệnh lý tau được chọn lựa từ bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội

chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, bệnh lý tau là bệnh Alzheimer hoặc liệt trên nhân tiến triển.

Theo một số phương án, cách sử dụng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất cho việc sản xuất dược phẩm dùng để giữ lại hoặc làm tăng khả năng nhớ nhận thức hoặc làm chậm hiện tượng mất trí nhớ ở cá thể.

Theo một số phương án, phương pháp phát hiện các đám rối sợi thần kinh, các sợi bạch cầu trung tính, hoặc viêm dây thần kinh loạn dưỡng được đề xuất, bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, mẫu này là mẫu não, mẫu dịch não-tủy, hoặc mẫu máu.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp hoặc cách sử dụng có thể bao gồm việc cho dùng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này ở dạng kết hợp với ít nhất một liệu pháp phụ thêm. Các ví dụ không giới hạn về các liệu pháp phụ thêm bao gồm các thuốc thần kinh, corticosteroit, kháng sinh, chất kháng virut, và các chất trị liệu khác. Các chất trị liệu khác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể kháng Tau khác, các kháng thể chống lại dạng tinh bột-beta, các kháng thể chống lại beta-secretaza 1 ("BACE1"), và các chất ức chế của beta-secretaza 1.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1A-F. Khả năng liên kết các kháng thể vào Tau được phosphoryl hóa quá mức (pTau) được đem so sánh với Tau không được phosphoryl hóa bằng cách sử dụng ELISA. Các kết quả được biểu hiện bằng mật độ quang học (O.D.).

Hình 2A-E. Khả năng liên kết các kháng thể vào Tau dạng oligome được đánh giá bằng cách sử dụng ELISA bắt oligoTau và ELISA bắt monoTau. Các kết quả được biểu hiện bằng mật độ quang học (O.D.).

Hình 3. Ba kháng thể panTau được kiểm tra thể hiện khả năng liên kết vào Tau tan được

trong các sản phẩm phân giải não từ đối tượng mắc bệnh Alzheimer (AD) và các đối tượng cho đối chứng trùng khớp bằng cách sử dụng thử nghiệm thấm tách phương Tây (Western blot-WB). Các chất chiết protein từ AD và các sản phẩm phân giải não đối chứng, và sáu dạng đồng đẳng của Tau tái tổ hợp của người, được chạy trên SDS-PAGE và các màng được thấm tách bằng ba kháng thể panTau (37D3-H9, 94B2-C1, và 125B11-H3). Các làn có các mẫu AD được đánh dấu là AD18, AD24, và AD27, và các làn có các mẫu đối chứng được đánh dấu là C25 và C21. Các làn được chạy với sáu dạng đồng đẳng của Tau tái tổ hợp của người được đánh dấu là thang hTau.

Hình 4A-C. Các kháng thể panTau thể hiện khả năng liên kết vào Tau tan được trong các sản phẩm phân giải não từ đối tượng mắc bệnh AD và các đối tượng cho đối chứng trùng khớp bằng cách sử dụng ELISA bắt Tau. Dữ liệu được thể hiện đối với ba kháng thể panTau, 37D3-H9, 94B2-C1, và 125B11-H3. Các kết quả được biểu hiện bằng mật độ quang học (O.D.), với các trị số trung bình ±SD, N=2.

Hình 5. Các biểu đồ cảm biến thể hiện khả năng liên kết 37D3-H9 trong vai trò là Fab (ô bên trái) và trong vai trò là IgG (ô bên phải) vào monome Tau của người được liên hợp cộng hóa trị với bề mặt chip Biacore. Mô hình liên kết 1:1 đã được áp dụng và được thể hiện ở dạng xếp chồng. Trục x biểu thị thời gian (đơn vị = giây). Trục y biểu thị Đơn vị Cộng hưởng (Resonance Unit-RU).

Hình 6. Các biểu đồ cảm biến được xếp chồng thể hiện khả năng liên kết của các mẫu hu37D3-H9.v5 t=0 (ô bên trái) và t=2 tuần (ô bên phải) vào monome Tau của người ở mức 3,1, 6,3, 12,5, 25, 25, 50 và 100nM. Mô hình liên kết 1:1 đã được áp dụng và cũng được thể hiện trong hình này. Trục x biểu thị thời gian (đơn vị= giây). Trục y biểu thị Đơn vị Cộng hưởng (RU).

Hình 7. Khả năng liên kết của hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v5 N28D vào Tau dạng monome một cách riêng biệt (ô bên trái thể hiện hu37D3-H9.v5 và ô giữa thể hiện hu37D3-H9.v5 N28D) và được trộn ở tỷ lệ 1:1 (ô bên phải). Trục x biểu thị thời gian (đơn vị= giây). Trục y biểu thị Đơn vị Cộng hưởng (RU).

Hình 8A-D. Ái lực, chỉ số về tính ổn định và các trình tự của chín mươi biến thể 37D3-H9 được sàng lọc về tính ổn định được cải thiện tiềm tàng. Vì sự rõ ràng, các trị số thu được với kháng thể đối chứng không được tạo ứng suất (hu37D3-H9.v5 hIgG1) được chạy từ lúc ban đầu, ở giữa và lúc kết thúc của mỗi thử nghiệm được thể hiện ở cả hai khu vực của bảng.

Hình 9. Mô hình cấu trúc của vùng Fv của 37D3-H9 thể hiện các vị trí của các gốc 28 đến 33 (motif NGNTYF) của chuỗi nhẹ và các vị trí tương đối của các gốc 28 và 33. Lưu ý rằng gốc 33, được gây đột biến trong hu37D3.v28.A4 thành Leu, là không gần gốc Asn-28 không ổn định. Đường chấm chấm thể hiện liên kết hydro giữa các gốc Asn-28 và Tyr-32. Hình được tạo ra bằng cách sử dụng gói phần mềm MOE (Chemical Computing Group).

Hình 10 thể hiện dược động học của kháng thể kháng Tau 37D3-H9 ở chuột sau một lần tiêm 10mg/kg trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng đơn lẻ.

Hình 11 thể hiện dược động học của hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE ở khỉ đuôi dài sau một lần tiêm IV nhanh trong tĩnh mạch đơn lẻ ở liều lượng là 1mg/kg.

Hình 12A-C. Khả năng liên kết các kháng thể kháng Tau nhất định vào các đoạn Tau. (A) Khả năng liên kết các kháng thể kháng Tau nhất định vào các đoạn Tau 1-15, 10-24, 19-33, 28-42, 37-51, và 46-60 được thể hiện. (B) Khả năng liên kết kháng thể 37D3-H9 mIgG2a vào các đoạn Tau 10-44, 10-24, 2-24, 2-34, và Tau có chiều dài đầy đủ. (C) Khả năng liên kết kháng thể hu37D3-H9.v5 hIgG1 vào các đoạn Tau 10-44, 10-24, 2-24, 2-34, và Tau có chiều dài đầy đủ.

Hình 13A-B. Tác dụng của chức năng tác động đối với độc tính Tau trong các môi trường đồng nuôi cấy tế bào thần kinh-vi tế bào thần kinh đệm. (A) Mức phân đoạn MAP2 tính theo phần trăm trong các môi trường đồng nuôi cấy được cho tiếp xúc với các kháng thể khác nhau và Tau dạng oligome. (B) Các hình ảnh về các tế bào thần kinh (các ô trên cùng) và các môi trường đồng nuôi cấy tế bào thần kinh-vi tế bào thần kinh đệm (các ô dưới cùng) được cho tiếp xúc với các kháng thể khác nhau và Tau dạng oligome.

Hình 14. Các mức pTau212/214 trong vùng hồi hải mã của các con chuột được cho dùng kháng thể kháng tau 37D3-H9 WT IgG2a hoặc kháng thể kháng tau 37D3-H9 DANG IgG2.

Hình 15. Sự so sánh trình tự Tau của người và trình tự Tau của khỉ đuôi dài. Epitop dùng cho kháng thể 37D3-H9 được biểu thị.

Hình 16 thể hiện dược động học của kháng thể kháng Tau 94B2-C1 ở chuột sau một lần tiêm 10mg/kg trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng đơn lẻ.

Hình 17 thể hiện dược động học của kháng thể kháng Tau 125B11-H3 ở chuột sau một lần tiêm 10mg/kg trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng đơn lẻ.

Hình 18 thể hiện dạng xếp thẳng hàng của các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ kappa 1 của hu37D3-H9.v1, hu37D3-H9.v39, hu37D3-H9.v40, và hu37D3-H9.v41.

Hình 19A-B thể hiện nồng độ kháng thể trong huyết tương (A) và nồng độ kháng thể trong CSF (B) ở khỉ đuôi dài sau một lần tiêm IV đơn lẻ kháng thể được chỉ định ở mức 50mg/kg.
Hình 20 thể hiện tổng nồng độ Tau trong huyết tương và nồng độ kháng thể trong huyết tương ở khỉ đuôi dài sau một lần tiêm IV đơn lẻ kháng thể được chỉ định ở mức 50mg/kg.
Các Hình 21A-D thể hiện nồng độ kháng thể ở các vùng khác nhau của não khỉ đuôi dài 2 ngày và 10 ngày sau một lần tiêm IV đơn lẻ của hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P (A) và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE (B) ở mức 50mg/kg; nồng độ kháng thể trung bình trong não (C); nồng độ kháng thể trong huyết tương:não tính theo % (D).
Các Hình 22A-B thể hiện nồng độ của kháng thể trong não khỉ đuôi dài ở các thời điểm khác nhau sau một lần tiêm IV đơn lẻ kháng thể được chỉ định ở mức 50mg/kg, được vẽ đồ thị theo thang đo logarit (A) và thang đo tuyến tính (B).
Các Hình 23A-E thể hiện nồng độ của kháng thể trong vùng hồi hải mã (A), tiểu não (B), vùng vỏ não trán (C), CSF (D), và huyết tương (E) của khỉ đuôi dài ở các thời điểm khác nhau sau một lần tiêm IV đơn lẻ kháng thể được chỉ định ở mức 50mg/kg.
Các Hình 24A-B thể hiện tổng nồng độ Tau trong huyết tương trung bình (A) và riêng biệt (B) qua thời gian ở khỉ đuôi dài sau một lần tiêm IV đơn lẻ kháng thể được chỉ định ở mức 50mg/kg.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

"Khung nhận của người" vì các mục đích trong bản mô tả này là khung bao gồm trình tự axit amin của khung miền biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) hoặc khung miền biến đổi của chuỗi nặng (VH) được tạo ra từ khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người, như được định nghĩa dưới đây. Khung nhận của người "được tạo ra từ" khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người có thể bao gồm cùng một trình tự axit amin của chúng, hoặc nó có thể chứa các dạng thay đổi trình tự axit amin. Theo một số phương án, số dạng thay đổi axit amin là 10 trở xuống, 9 trở xuống, 8 trở xuống, 7 trở xuống, 6 trở xuống, 5 trở xuống, 4 trở xuống, 3 trở xuống, hoặc 2 trở xuống. Theo một số phương án, khung nhận VL của người là đồng nhất về trình tự với trình tự khung globulin miễn dịch VL của người hoặc trình tự khung liên ứng của người.
"Ái lực" được dùng để chỉ độ mạnh của tổng số các tương tác không cộng hóa trị giữa một vị trí liên kết đơn lẻ của phân tử (ví dụ, kháng thể) và đối tác liên kết của nó (ví dụ, kháng nguyên). Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng trong bản mô tả này, "ái lực liên

kết" được dùng để chỉ ái lực liên kết nội tại mà phản ánh sự tương tác 1:1 giữa các thành viên của cặp liên kết (ví dụ, kháng thể và kháng nguyên). Ái lực của phân tử X đối với đối tác Y của nó thường có thể được thể hiện bằng hằng số phân ly (K_D). Ái lực có thể được đo bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cả những loại được mô tả trong bản mô tả này. Các phương án làm ví dụ và minh họa cụ thể dùng để đo ái lực liên kết được mô tả trong phần dưới đây.

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

Các thuật ngữ "kháng thể kháng Tau" và "kháng thể mà liên kết vào Tau" được dùng để chỉ kháng thể mà có khả năng liên kết Tau bằng ái lực đủ sao cho kháng thể này là hữu ích trong vai trò là chất chẩn đoán và/hoặc chất trị liệu trong việc hướng đích đến Tau. Theo một phương án, mức độ liên kết của kháng thể kháng Tau vào protein không Tau không liên quan là nhỏ hơn khoảng 10% mức liên kết của kháng thể này vào Tau như được đo, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay-RIA). Theo các phương án nhất định, kháng thể mà liên kết vào Tau có hằng số phân ly (K_D) là $\leq$ 1μM, $\leq$ 100nM, $\leq$ 10nM, $\leq$ 1nM, $\leq$ 0,1nM, $\leq$ 0,01nM, hoặc $\leq$ 0,001nM (ví dụ, 10^{-8} M trở xuống, ví dụ, từ 10^{-8} M đến 10^{-13} M, ví dụ, từ 10^{-9} M đến 10^{-13} M). Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng Tau liên kết vào epitop của Tau mà được bảo toàn trong số Tau từ các loài khác nhau. Thuật ngữ "kháng thể kháng Tau" và "kháng thể mà liên kết vào Tau", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ kháng thể mà liên kết Tau dạng monome, Tau dạng oligome, và/hoặc Tau được phosphoryl hóa, trừ khi có quy định cụ thể khác. Theo một số phương án như vậy, kháng thể kháng Tau liên kết vào Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa có các ái lực có thể so sánh được, như có các ái lực mà khác biệt là không nhiều hơn 50 lần với nhau. Theo một số phương án, kháng thể mà liên kết Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa được gọi là "kháng thể pan-Tau".

Thuật ngữ "kháng thể" trong bản mô tả này là được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và bao quát các cấu trúc kháng thể khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể đơn dòng, các kháng thể đa dòng, các kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, các kháng thể song đặc hiệu), và các đoạn kháng thể với điều kiện là chúng biểu hiện hoạt tính liên kết kháng

nguyên mong muốn.

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

"Kháng thể mà liên kết vào cùng một epitop" trong vai trò là kháng thể tham chiếu được dùng để chỉ kháng thể mà ngăn chặn quá trình liên kết của kháng thể tham chiếu này vào kháng nguyên của nó trong thử nghiệm cạnh tranh bằng 50% hoặc cao hơn, và ngược lại, kháng thể tham chiếu ngăn chặn quá trình liên kết của kháng thể này vào kháng nguyên của nó trong thử nghiệm cạnh tranh bằng 50% hoặc cao hơn. Một thử nghiệm cạnh tranh làm ví dụ được đề xuất trong bản mô tả này.

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

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

Thuật ngữ "chất gây độc tế bào" như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ một chất mà ức chế hoặc phòng ngừa chức năng tế bào và/hoặc gây ra hiện tượng phá hủy hoặc hiện tượng chết của tế bào. Các chất gây độc tế bào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất 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}, Pb^{212} và các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu); các loại thuốc hoặc các chất hóa trị liệu (ví dụ, metotrexat, adriamicin, vinca alkaloit (vincristine, vinblastine, etoposide), doxorubicin, melphalan, mitomycin C, chlorambucil, daunorubicin hoặc các chất xen vào giữa khác); chất ức chế quá trình tăng trưởng; các enzym và các đoạn của chúng như các enzym thủy phân axit nucleic; các chất kháng sinh; các độc tố như độc tố phân tử nhỏ hoặc độc tố có hoạt tính theo kiểu enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm,

thực vật hoặc động vật, bao gồm các đoạn và/hoặc biến thể của chúng; và các chất chống khối u hoặc chống ung thư khác nhau được bộc lộ dưới đây.

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

"Lượng hữu hiệu" của một chất, ví dụ, dạng dược phẩm, được dùng để chỉ một lượng hữu hiệu, ở các mức liều lượng và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả trị liệu hoặc phòng bệnh mong muốn.

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

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

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

Các thuật ngữ "tế bào chủ", "dòng tế bào chủ" và "môi trường nuôi cấy tế bào chủ" được sử dụng thay thế cho nhau và được dùng để chỉ các tế bào mà axit nucleic ngoại sinh đã

được đưa vào đó, bao gồm cả thế hệ con của các tế bào như vậy. Các tế bào chủ bao gồm "các thể biến nạp" và "các tế bào được biến nạp", mà bao gồm tế bào đã được biến nạp sơ cấp và thế hệ con được tạo ra từ đó bất kể số lần chuyển. Thế hệ con có thể không đồng nhất hoàn toàn về hàm lượng axit nucleic với tế bào mẹ, nhưng có thể chứa các đột biến. Thế hệ con đột biến mà có cùng một chức năng hoặc hoạt tính sinh học như được sàng lọc hoặc được chọn lựa đối với tế bào đã được biến nạp ban đầu cũng bao gồm trong bản mô tả này.

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

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

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

liệu: Kabat *et al.*, trên đây.

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

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

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

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

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

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

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

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

"Cá thể" hoặc "đối tượng" là động vật có vú. Các động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các động vật đã được thuần hóa (ví dụ, bò, cừu, mèo, chó và ngựa), các động vật linh trưởng (ví dụ, con người và động vật linh trưởng không phải người như khỉ), thỏ, và các động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống). Theo các phương án nhất định, cá thể hoặc đối tượng là con người.

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

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

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

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

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

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

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

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

"Độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo phần trăm (%)" so với trình tự polypeptit tham chiếu được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự ứng viên mà đồng nhất với các gốc axit amin trong trình tự polypeptit tham chiếu, sau khi xếp thẳng hàng các trình tự và đưa vào các khoảng trống, nếu cần thiết, để đạt được độ đồng nhất trình tự tính theo phần trăm tối đa, và không xem các dạng thay thế kiểu bảo toàn bất kỳ là một phần của độ đồng nhất trình tự. Có thể đạt được việc xếp thẳng hàng vì mục đích xác định độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo phần trăm theo các cách khác nhau mà thuộc phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm vi tính sẵn có cho công chúng như BLAST, BLAST-2, ALIGN hoặc phần mềm Megalign

(DNASTAR). Các chuyên gia trong lĩnh vực này có thể xác định các thông số thích hợp cho việc xếp thẳng hàng các trình tự, bao gồm cả các thuật toán bất kỳ cần thiết để đạt được mức xếp thẳng hàng tối đa trên khắp chiều dài đầy đủ của các trình tự được đem so sánh. Tuy nhiên, vì các mục đích trong bản mô tả này, các trị số về độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình vi tính so sánh trình tự ALIGN-2. Chương trình vi tính so sánh trình tự ALIGN-2 được viết bởi Genentech, Inc., và mã nguồn đã được nộp với hồ sơ người sử dụng tại Cục Bản quyền Mỹ, Thủ đô Washington, 20559, mà tại đó nó được đăng ký theo Giấy Đăng ký Bản quyền Mỹ số TXU510087. Chương trình ALIGN-2 là sẵn có cho công chúng từ Genentech, Inc., South San Francisco, California, hoặc có thể được biên dịch từ mã nguồn. Chương trình ALIGN-2 cần phải được biên dịch để sử dụng trên hệ điều hành UNIX, bao gồm cả UNIX V4.0D kỹ thuật số. Tất cả các thông số so sánh trình tự được ấn định bằng chương trình ALIGN-2 và không thay đổi.

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

100 nhân với phân số X/Y

trong đó X là số gốc axit amin được tính điểm là các đoạn khớp bắt cặp đồng nhất bằng chương trình xếp thẳng hàng trình tự ALIGN-2 trong dạng xếp thẳng hàng A và B của chương trình đó, và trong đó Y là tổng số của các gốc axit amin ở B. Sẽ đánh giá được rằng trường hợp độ dài của trình tự axit amin A không bằng độ dài của trình tự axit amin B, thì độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % của A với B sẽ không bằng độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % của B với A. Trừ khi được quy định cụ thể khác, tất cả các trị số về độ đồng nhất trình tự axit amin tính theo % được sử dụng trong bản mô tả này là thu được như được mô tả trong đoạn văn ngay trên đây bằng cách sử dụng chương trình vi tính ALIGN-2.

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

đối với đối tượng mà sẽ được cho dùng dạng chế phẩm này.

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

Thuật ngữ "Tau", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ protein Tau nguyên thể bất kỳ từ nguồn động vật có xương sống bất kỳ, bao gồm cả các động vật có vú như các động vật linh trưởng (ví dụ, con người) và các động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống), trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ này bao quát Tau chưa được chế biến, có "chiều dài đầy đủ" cũng như dạng Tau bất kỳ là kết quả của quá trình chế biến trong tế bào. Thuật ngữ này cũng bao quát các biến thể có trong tự nhiên của Tau, ví dụ, biến thể tách ghép vùng nội hoặc biến thể alen.

Thuật ngữ "pTau", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ Tau mà trong đó gốc serin, threonin hoặc tyrosin được phosphoryl hóa bằng protein kinaza bằng quá trình bổ sung nhóm phosphat đã được liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án, pTau được phosphoryl hóa trên gốc serin hoặc trên gốc threonin. Theo một số phương án, pTau được phosphoryl hóa trên Serin ở vị trí 409 và/hoặc Serin ở vị trí 404. Theo một số phương án, pTau được phosphoryl hóa trên Serin ở vị trí 409.

Các thuật ngữ "Tau tan được" hoặc "protein Tau tan được", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ các protein gồm cả các monome peptit/protein Tau được làm tan một cách hoàn toàn hoặc gồm các protein/peptit giống Tau, hoặc gồm các protein/peptit Tau được cắt cụt hoặc được cải biến hoặc gồm các dẫn xuất khác của các monome protein/peptit Tau, và gồm các oligome protein Tau. Cụ thể là, "Tau tan được" không bao gồm các đám rối sợi thần kinh (NFT).

Thuật ngữ "Tau không tan", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhiều monome được kết tụ của các protein hoặc peptit Tau, hoặc của các protein/peptit giống Tau, hoặc của các protein/peptit Tau được cắt cụt hoặc được cải biến hoặc của các dẫn xuất khác của các protein/peptit Tau tạo cấu trúc oligome hoặc cấu trúc polyme mà không tan cả *in vitro* trong môi trường nước và *in vivo* trong cơ thể con người hoặc cơ thể động vật có vú cụ thể hơn là trong não, nhưng cụ thể là đến nhiều monome được kết tụ của Tau hoặc của các protein/peptit Tau được cắt cụt hoặc được cải biến hoặc của các dẫn xuất của chúng, mà lần lượt không tan trong cơ thể con người hoặc cơ thể động vật có vú cụ thể

hơn là trong não. Cụ thể là, "Tau không tan" bao gồm các đám rối sợi thần kinh (NFT).

Các thuật ngữ "Tau dạng monome" hoặc "monome Tau", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ các protein Tau được làm tan một cách hoàn toàn mà không có các phức hợp được kết tụ trong môi trường nước.

Các thuật ngữ "Tau được kết tụ", "Tau dạng oligome" và "oligome Tau", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhiều monome được kết tụ của các protein hoặc peptit Tau, hoặc của các protein/peptit giống Tau, hoặc của các protein/peptit Tau được cắt cụt hoặc được cải biến hoặc của các dẫn xuất khác của các protein/peptit Tau tạo cấu trúc oligome hoặc cấu trúc polyme mà không tan hoặc tan được cả *in vitro* trong môi trường nước và *in vivo* trong cơ thể con người hoặc cơ thể động vật có vú cụ thể hơn là trong não, nhưng cụ thể là đến nhiều monome được kết tụ của Tau hoặc của các protein/peptit Tau được cắt cụt hoặc được cải biến hoặc của các dẫn xuất của chúng, mà lần lượt không tan hoặc tan được trong cơ thể con người hoặc cơ thể động vật có vú cụ thể hơn là trong não.

Các thuật ngữ "PHF pTau", "PHF", và "các sợi xoắn ốc theo cặp", được sử dụng trong bản mô tả này theo kiểu từ đồng nghĩa, được dùng để chỉ các cặp gồm các sợi được quấn thành vòng xoắn ốc có khoảng lặp là 160nm có thể nhìn thấy được trên dạng soi hiển vi điện tử. Chiều rộng thay đổi từ 10nm đến 22nm. PHF là những cấu trúc nổi trội trong các đám rối sợi thần kinh của Bệnh Alzheimer (AD) và các sợi mạng thần kinh. Cũng có thể nhìn thấy PHF trong một số nhưng không phải tất cả các sợi trục thần kinh loạn dưỡng gắn liền với các mảng bám viêm dây thần kinh. Hợp phần chính của PHF là dạng được phosphoryl hóa quá mức của protein tau gắn liền với vi quản. PHF có thể được cấu thành một phần bởi các protein Tau được phosphoryl hóa quá mức đối song song được liên kết disulfua. Tau PHF có thể được cắt cụt 20 gốc axit amin đầu tận cùng C của nó. Các cơ chế đằng sau hiện tượng hình thành PHF là chưa biết chắc nhưng quá trình phosphoryl hóa quá mức Tau có thể tháo rời nó khỏi các vi quản, làm tăng lượng gộp Tau tan được mà từ đó PHF có thể được tạo ra bên trong các tế bào thần kinh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" (và các dạng thay đổi về ngữ pháp của nó như "điều trị" hoặc "đang điều trị") được dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng nhằm cố gắng thay đổi tiến trình tự nhiên của cá thể đang được điều trị, và có thể được thực hiện cho việc phòng bệnh hoặc trong suốt tiến trình của bệnh học lâm sàng. Các tác dụng thích hợp của việc điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phòng ngừa quá trình xảy ra

hoặc quá trình tái phát của bệnh, giảm bớt các triệu chứng, giảm nhẹ các hậu quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp bất kỳ của bệnh, phòng ngừa hiện tượng di căn, làm giảm tốc độ tiến triển của bệnh, làm thuyên giảm hoặc làm dịu tình trạng bệnh, và tình trạng thuyên giảm hoặc mức tiên lượng được cải thiện. Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng để trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc để làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Thuật ngữ "bệnh Alzheimer sớm" hay "AD sớm" như được sử dụng trong bản mô tả này (ví dụ, "bệnh nhân được chẩn đoán mắc AD sớm" hoặc "bệnh nhân mắc AD sớm") bao gồm các bệnh nhân có chứng sút kém nhận thức nhẹ, như thiểu năng trí nhớ, do AD và các bệnh nhân có các dấu ấn sinh học của bệnh AD, ví dụ, các bệnh nhân dương tính với dạng tinh bột.

Thuật ngữ "bệnh Alzheimer nhẹ" hay "AD nhẹ" như được sử dụng trong bản mô tả này (ví dụ, "bệnh nhân được chẩn đoán mắc AD nhẹ") được dùng để chỉ một giai đoạn của AD đặc trưng bởi điểm số MMSE là 20 đến 26.

Thuật ngữ "bệnh Alzheimer nhẹ đến vừa" hay "AD nhẹ đến vừa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao quát cả AD nhẹ và AD vừa, và đặc trưng bởi điểm số MMSE là 18 đến 26.

Thuật ngữ "bệnh Alzheimer vừa" hay "AD vừa" như được sử dụng trong bản mô tả này (ví dụ, "bệnh nhân được chẩn đoán mắc AD vừa") được dùng để chỉ một giai đoạn của AD đặc trưng bởi điểm số MMSE là 18 đến 19.

Thuật ngữ "MMSE" được dùng để chỉ Thang điểm Kiểm tra Trạng thái Tâm thần Nhỏ, phương pháp này đem lại điểm số từ 1 đến 30. Xem tài liệu: Folstein, et al., 1975, J. Psychiatr. Res. 12:189–98. Các điểm số từ 26 trở xuống nhìn chung được xem là có tính chỉ báo về thiểu năng. Điểm số về MMSE càng thấp, thì mức sút kém hoặc thiểu năng của bệnh nhân được kiểm tra càng cao so với cá thể khác có điểm số thấp hơn. Sự tăng về điểm số MMSE có thể có tính chỉ báo về sự cải thiện về tình trạng của bệnh nhân, trong khi đó sự giảm về điểm số MMSE có thể biểu thị hiện tượng xấu đi về tình trạng của bệnh nhân.

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

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

CÁC CHẾ PHẨM VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP

Các kháng thể mà liên kết Tau được đề xuất. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết Tau, liên kết Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết vào epitop trong phạm vi các axit amin 2 đến 24 của Tau người trưởng thành. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết vào epitop trong phạm vi các axit amin 2 đến 24 của Tau và liên kết Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa. Theo một số phương án, kháng thể liên kết epitop của Tau của người có, hoặc gồm, trình tự AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 2). Theo một số phương án, kháng thể liên kết epitop của Tau của khỉ đuôi dài có, hoặc gồm, trình tự AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 4). Theo một số phương án, kháng thể liên kết epitop của Tau của người có, hoặc gồm, trình tự AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 2) và epitop của Tau của khỉ đuôi dài có, hoặc gồm, trình tự AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 4). Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết vào epitop trong phạm vi các axit amin 19 đến 33, 19 đến 42, 37 đến 51, 100 đến 114, 118 đến 132, hoặc 172 đến 177 của Tau người trưởng thành. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết vào epitop trong phạm vi các axit amin 19 đến 33, 19 đến 42, 37 đến 51, 100 đến 114, 118 đến 132, hoặc 172 đến 177 của Tau người trưởng thành và liên kết Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa.

Các kháng thể theo sáng chế là hữu ích, ví dụ, cho việc chẩn đoán hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh.

Các kháng thể kháng Tau làm ví dụ

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296,

và 346; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 343; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 344; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 345; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 346; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và 336; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 36; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; (b)

HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 72; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 73; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 74; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 75; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 76; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 82; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 83; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 84; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 85; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 86; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 87.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; (e)

HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202;

(b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 216; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 233; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO:

255; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 282; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 283; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 284; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 285; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 286; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 287.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 292; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 293; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 294; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 295; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 296; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 297.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 303; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 304; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 305; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 306; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 312; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 313; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 314; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 315; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 316; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 317.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 322; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 323; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 324; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 325; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 326; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 327.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 333; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 334; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 335; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 336; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 337.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 343; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 344. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit

amin là SEQ ID NO: 343; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 344. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; (b) HVR-H2 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 72; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 73; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 74. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 72; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 73; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 74.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 82; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 83; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 84. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 82; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 83; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 84.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; (b) HVR-H2 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 233; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 233; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 282; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 283; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 284. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 282; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 283; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 284.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 292; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 293; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 294. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 292; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 293; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 294.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 303; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 304. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 303; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 304.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 312; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 313; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 314. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 312; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 313; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 314.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 322; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 323; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 324. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 322; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 323; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 324.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 333; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 334. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 333; và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 334.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296, và 346; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296, và 346; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 345; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 346; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 347. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 345; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 346; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự

axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và 336; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và 336; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 36; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 36; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; (b) HVR-L2 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 75; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 76; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 77. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 75; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 76; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 85; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 86; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 87. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 85; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 86; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 87.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 216; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 216; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; (b) HVR-L2 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 255; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 255; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao

gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 285; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 286; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 287. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 285; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 286; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 287.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 295; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 296; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 297. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 295; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 296; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 297.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 305; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 306; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 307. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 305; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 306; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 315; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 316; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 317. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 315; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 316; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 317.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 325; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 326; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 327. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 325; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 326; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 327.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn lựa từ (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 335; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 336; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 337. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 335; (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 336; và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 337.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 12, 22, 282, 292, và 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 13, 23, 283, 293, và 343; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 14, 24, 284, 294, và 344; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 15, 25, 285, 295, 345, và 468 đến 556; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 16, 26, 286, 296, và 346; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 17, 27, 287, 297, và 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 342; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 343; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 344; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 345; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 346; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 72 và 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 73 và 303; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 74 và 304; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 75 và 305; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 76 và 306; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 77 và 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 82, 312, 322, và 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 83, 313, 323, và 333; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 84, 314, 324, và 334; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 85, 315, 325, và 335; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 86, 316, 326, và

336; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin được chọn lựa từ các SEQ ID NO: 87, 317, 327, và 337.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 32; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 33; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 34; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 35; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 36; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 37.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 42; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 43; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 44; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 45; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 46; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 47.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 52; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 53; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 54; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 55; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 56; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 62; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 63; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 64; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 65; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 66; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 67.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 72; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 73; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 74; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 75; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 76; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 82; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 83; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 84; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 85; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 86; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 87.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 92; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 93; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 94; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 95; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 96; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 102; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 103; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 104; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 105; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 106; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 112; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 113; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 114; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 115; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 116; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 117.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 122; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 123; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 124; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 125; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 126; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 127.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 132; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 133; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 134; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 135; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 136; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 142; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 143; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 144; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 145; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 146; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 147.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 152; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 153;

(c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 154; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 155; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 156; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 157.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 162; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 163; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 164; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 165; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 166; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 167.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 172; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 173; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 174; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 175; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 176; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 177.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 182; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 183; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 184; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 185; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 186; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 187.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 192; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 193; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 194; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 195; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 196; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 197.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 202; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 203; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 204; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 205; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 206; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 207.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 212; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 213; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 214; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 215; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO:

216; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 222; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 223; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 224; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 225; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 226; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 227.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 232; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 233; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 234; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 235; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 236; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 237.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 242; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 243; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 244; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 245; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 246; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 247.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 252; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 253; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 254; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 255; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 256; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 257.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 262; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 263; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 264; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 265; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 266; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 272; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 273; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 274; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 275; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 276; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 277.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit

amin là SEQ ID NO: 282; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 283; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 284; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 285; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 286; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 287.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 292; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 293; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 294; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 295; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 296; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 297.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 302; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 303; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 304; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 305; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 306; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 307.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 312; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 313; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 314; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 315; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 316; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 317.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 322; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 323; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 324; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 325; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 326; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 327.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 332; (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 333; (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 334; (d) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 335; (e) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 336; và (f) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 337.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, kháng thể kháng Tau được làm giống như của người. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau bao gồm các HVR như trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, và còn bao gồm khung nhận

của người, ví dụ, khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người.

Theo một khía cạnh khác, kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự miền biến đổi của chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin là SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, hoặc 340. Theo các phương án nhất định, trình tự VH có độ đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% chứa các dạng thay thế (ví dụ, các dạng thay thế có tính bảo toàn), các dạng chèn vào, hoặc các dạng xóa bỏ so với trình tự tham chiếu, nhưng kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự đó giữ lại khả năng liên kết vào Tau. Theo các phương án nhất định, tổng số là 1 đến 10 axit amin đã được thế, được chèn vào và/hoặc được xóa bỏ trong SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, hoặc 340. Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế, các dạng chèn vào, hoặc các dạng xóa bỏ xảy ra trong các vùng nằm bên ngoài các HVR (tức là, trong các FR). Tùy ý, kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự VH trong SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, hoặc 340, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn lựa từ: (a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, hoặc 342, (b) HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 100, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193, 203, 213, 223, 233, 243, 253, 263, 273, 283, 293, 303, 313, 323, 333, hoặc 343, và (c) HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194, 204, 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, hoặc 344.

Theo một khía cạnh khác, kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự miền biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất trình tự ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin là SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, hoặc 341. Theo các phương án nhất định, trình tự VL

có độ đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% chứa các dạng thay thế (ví dụ, các dạng thay thế có tính bảo toàn), các dạng chèn vào, hoặc các dạng xóa bỏ so với trình tự tham chiếu, nhưng kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự đó giữ lại khả năng liên kết vào Tau. Theo các phương án nhất định, tổng số là 1 đến 10 axit amin đã được thế, được chèn vào và/hoặc được xóa bỏ trong SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, hoặc 341. Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế, các dạng chèn vào, hoặc các dạng xóa bỏ xảy ra trong các vùng nằm bên ngoài các HVR (tức là, trong các FR). Tùy ý, kháng thể kháng Tau bao gồm trình tự VL trong SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, hoặc 341, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn lựa từ: (a) HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, hoặc 345, (b) HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 266, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, hoặc 346, và (c) HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 267, 277, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, hoặc 347.

Theo một khía cạnh khác, kháng thể kháng Tau được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm VH như trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây, và VL như trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 280 và SEQ ID NO: 281, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 290 và SEQ ID NO: 291, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 300 và SEQ ID NO: 301, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 310 và SEQ ID NO: 311, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch

mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 320 và SEQ ID NO: 321, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 330 và SEQ ID NO: 331, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 340 và SEQ ID NO: 341, bao gồm cả các dạng cải biến sau dịch mã của các trình tự đó.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin là SEQ ID NO: 349.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể mà liên kết vào cùng một epitop với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Ví dụ, theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào cùng một epitop với kháng thể được chọn lựa từ 94B2-C1, 125B11-H3, 37D3-H9, và hu37D3-H9.v28.A4. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 2-24 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 7-24 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 7-20 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 10-24 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 7-21 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 8-22 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào epitop trong phạm vi một đoạn của Tau gồm các axit amin 11-25 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào một hoặc nhiều, hoặc tất cả các đoạn trong số các đoạn sau đây của Tau: 2-24, 7-24, 7-20, 10-24, 7-21, 8-22, và 11-25. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất mà liên kết vào peptit có trình tự là SEQ

ID NO: 593, nhưng không liên kết vào peptit có trình tự là SEQ ID NO: 596 hoặc SEQ ID NO: 597.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, kháng thể kháng Tau theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây là kháng thể đơn dòng, bao gồm cả kháng thể thể khảm, kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể của người. Theo một phương án, kháng thể kháng Tau là đoạn kháng thể, ví dụ, đoạn Fv, Fab, Fab', scFv, song thể, hoặc đoạn $F(ab')_2$. Theo một phương án khác, kháng thể này là kháng thể có chiều dài đầy đủ, ví dụ, kháng thể IgG4 hoặc kháng thể IgG1 nguyên vẹn hoặc kiểu tương đương hoặc nhóm kháng thể khác như được định nghĩa trong bản mô tả này.

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

Ái lực kháng thể

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

Theo một số phương án, K_D được đo bằng thử nghiệm liên kết kháng nguyên được đánh dấu phóng xạ (radiolabeled antigen binding assay-RIA). Theo một số phương án, RIA được thực hiện với phiên bản Fab của kháng thể đang được quan tâm và kháng nguyên của nó. Ví dụ, ái lực liên kết dung dịch của Fab đối với kháng nguyên được đo bằng cách làm cân bằng Fab bằng nồng độ tối thiểu của kháng nguyên được đánh dấu bằng (^{125}I) với sự có mặt của dãy chuẩn độ của kháng nguyên không được đánh dấu, sau đó, bắt kháng nguyên đã được liên kết bằng đĩa được phủ bằng kháng thể kháng Fab (ví dụ, xem tài liệu: Chen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). Để thiết lập các điều kiện cho thử nghiệm, đĩa đa lỗ MICROTITER® (Thermo Scientific) được phủ qua đêm bằng 5μg/ml của kháng thể kháng Fab bắt (Cappel Labs) trong natri carbonat 50mM (độ pH 9,6), và kế tiếp được phong bế bằng 2% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò trong PBS trong hai đến năm giờ ở nhiệt độ trong phòng (xấp xỉ 23°C). Trong đĩa không hấp phụ (số Nunc 269620), kháng nguyên -[^{125}I] 100pM hoặc 26pM được trộn với các dung dịch pha loãng theo dãy của Fab đang được quan tâm (ví dụ, nhất quán với sự đánh giá về kháng thể kháng VEGF, Fab-12, trong tài liệu: Presta *et al.*, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). Sau đó, Fab đang được quan tâm được ủ qua đêm; tuy nhiên, việc ủ có thể tiếp tục trong khoảng thời gian

lâu hơn (ví dụ, khoảng 65 giờ) để đảm bảo rằng đạt đến được độ cân bằng. Sau đó, các hỗn hợp được chuyển sang đĩa bắt dùng cho việc ủ ở nhiệt độ trong phòng (ví dụ, trong một giờ). Sau đó, dung dịch này được loại bỏ và đĩa được rửa tám lần bằng polysorbat 20 0,1% (TWEEN-20®) trong PBS. Khi các đĩa đã khô, 150µl/lỗ của chất nhấp nháy (MICROSCINT-20 ™; Packard) được bổ sung, và các đĩa được đếm trên thiết bị đếm gama TOPCOUNT ™ (Packard) trong mười phút. Các mức nồng độ của mỗi Fab mà đem lại ít hơn hoặc bằng 20% của mức liên kết tối đa được chọn để sử dụng trong các thử nghiệm liên kết cạnh tranh.

Theo một phương án khác, K_D được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt BIACORE®. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng BIACORE®-2000 hoặc BIACORE ®-3000 (BIACore, Inc., Piscataway, NJ) được thực hiện ở 25°C bằng chip CM5 có kháng nguyên bất động ở mức ~10 đơn vị cộng hưởng (resonance unit-RU). Theo một số phương án, chip cảm biến sinh học dextran được carboxymetyl hóa (CM5, BIACORE, Inc.) được hoạt hóa bằng *N*-etyl-*N'*-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (EDC) và *N*-hydroxysuxinimit (NHS) theo các hướng dẫn của nhà cung cấp. Kháng nguyên được pha loãng bằng natri axetat 10mM, độ pH 4,8, đến 5µg/ml (~0,2 µM) trước khi tiêm ở tốc độ dòng chảy là 5 µl/phút để đạt được xấp xỉ 10 đơn vị cộng hưởng (resonance unit-RU) của protein được liên hợp. Sau khi tiêm kháng nguyên, etanolamin 1M được tiêm để phong bế các nhóm chưa phản ứng. Đối với các phép đo động lực học, các dung dịch pha loãng hai lần theo dãy của Fab (0,78nM đến 500nM) được tiêm trong PBS với 0,05% chất hoạt động bề mặt polysorbat 20 (TWEEN-20™) (PBST) ở 25°C ở tốc độ dòng chảy là xấp xỉ 25µl/phút. Tỷ lệ kết hợp (k_{on}) và tỷ lệ phân ly (k_{off}) được tính toán bằng cách sử dụng mô hình liên kết Langmuir một-một đơn giản (BIACORE ® Evaluation Software phiên bản 3.2) bằng cách vẽ theo điểm một cách đồng thời các biểu đồ cảm biến kết hợp và phân ly. Hằng số phân ly cân bằng (K_D) được tính toán ở dạng tỷ lệ k_{on}/k_{off}.ví dụ, xem tài liệu: Chen *et al., J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Nếu tỷ lệ kết hợp vượt quá $10^6 M^{-1}s^{-1}$ bằng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt trên đây, thì tỷ lệ kết hợp có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật dập tắt huỳnh quang mà đo mức tăng hoặc giảm về cường độ phát huỳnh quang (kích thích = 295nm; phát xạ = 340nm, 16nm thông dải) ở 25°C của kháng thể kháng kháng nguyên 20nM (dạng Fab) trong PBS, độ pH 7,2, với sự có mặt của các mức nồng độ tăng dần của kháng nguyên như được đo trong phổ kế, như quang phổ kế được trang bị bộ phận ngừng dòng chảy (Aviv instruments) hoặc quang phổ kế 8000-series

SLM-AMINCO ™ (ThermoSpectronic) với chậu thủy tinh có thiết bị khuấy.

Các Đoạn Kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là đoạn kháng thể. Các đoạn kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv, và đoạn scFv, và các đoạn khác được mô tả dưới đây. Để tìm hiểu về các đoạn kháng thể nhất định, xem tài liệu: Hudson *et al. Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Để tìm hiểu về các đoạn scFv, ví dụ, xem tài liệu: Pluckthün, trong *Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); xem thêm tài liệu: WO 93/16185; và các U.S. Patent No. 5,571,894 và 5,587,458. Để biết phần bàn luận về các đoạn Fab và $F(ab')_2$ bao gồm các gốc epitop liên kết thụ thể cứu trợ và có thời gian bán hủy *in vivo* tăng, xem tài liệu: U.S. Patent No. 5,869,046.

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

Các kháng thể miền đơn lẻ là các đoạn kháng thể bao gồm tất cả hoặc một phần của miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc tất cả hoặc một phần của miền biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể. Theo các phương án nhất định, kháng thể miền đơn lẻ là kháng thể miền đơn lẻ của người (Domantis, Inc., Waltham, MA; ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 6,248,516 B1).

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

Kháng thể thể khảm và kháng thể được làm giống như của người

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể thể khảm. Các kháng thể thể khảm nhất định được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: U.S. Patent No. 4,816,567; và Morrison *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). Theo một ví dụ, kháng thể thể khảm bao gồm vùng biến đổi không phải của người (ví dụ, vùng biến đổi được tạo ra từ chuột nhắt, chuột cống, chuột túi má, thỏ, hoặc động vật linh trưởng

không phải người, như khỉ) và vùng ổn định của người. Theo một ví dụ khác nữa, kháng thể thể khảm là kháng thể "được chuyển nhóm" mà trong đó nhóm hoặc phân nhóm đã được thay đổi so với nhóm hoặc phân nhóm của kháng thể mẹ. Các kháng thể thể khảm bao gồm các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

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

Các kháng thể được làm giống như của người và các phương pháp tạo ra chúng được tìm hiểu, ví dụ, trong tài liệu: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), và được mô tả thêm, ví dụ, trong tài liệu: Riechmann *et al., Nature* 332:323-329 (1988); Queen *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*86:10029-10033 (1989); các US Patent No. 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321, và 7,087,409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005) (mô tả việc ghép vùng xác định tính đặc hiệu (specificity determining region-SDR)); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (mô tả "việc tạo lại bề mặt"); Dall'Acqua *et al.*, *Methods* 36:43-60 (2005) (mô tả "việc xáo trộn FR"); và Osbourn *et al.*, *Methods* 36:61-68 (2005) và Klimka *et al.*, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (mô tả phương pháp "chọn lựa có hướng dẫn" đối với việc xáo trộn FR).

Các vùng khung của người mà có thể được sử dụng cho quá trình làm giống như của người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các vùng khung được chọn lựa bằng cách sử dụng phương pháp "khớp nhất" (ví dụ, xem tài liệu: Sims *et al. J. Immunol.* 151:2296 (1993)); các vùng khung được tạo ra từ trình tự liên ứng của các kháng thể của người của một phân nhóm cụ thể của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi của chuỗi nặng (ví dụ, xem tài liệu: Carter *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); và Presta *et al. J.*

Immunol., 151:2623 (1993)); các vùng khung trưởng thành của người (được gây đột biến tế bào cơ thể) hoặc các vùng khung dòng mầm của người (ví dụ, xem tài liệu: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); và các vùng khung được tạo ra từ thư viện FR sàng lọc (ví dụ, xem tài liệu: Baca *et al.*, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) và Rosok *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

Các kháng thể của người

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

Các kháng thể của người có thể được điều chế bằng cách cho con vật chuyển gen mà đã được cải biến dùng chất sinh miễn dịch để tạo ra các kháng thể nguyên vẹn của người hoặc các kháng thể nguyên vẹn có các vùng biến đổi của người đáp ứng lại thử thách kháng nguyên. Các con vật như vậy thường chứa tất cả hoặc một phần của ổ gen globulin miễn dịch của người, ổ gen này thay thế ổ gen globulin miễn dịch nội sinh, hoặc ổ gen này có mặt ngoài nhiễm sắc thể hoặc được tích hợp một cách ngẫu nhiên vào các nhiễm sắc thể của động vật. Ở chuột chuyển gen như vậy, ổ gen globulin miễn dịch nội sinh thường được làm bất hoạt. Để tìm hiểu về các phương pháp để thu được các kháng thể của người từ các con vật chuyển gen, xem Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). Xem thêm, ví dụ, các U.S. Patent No. 6,075,181 và 6,150,584 mô tả công nghệ XENOMOUSE™; U.S. Patent No. 5,770,429 mô tả công nghệ HUMAB®; U.S. Patent No. 7,041,870 mô tả công nghệ K-M MOUSE®, và Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2007/0061900, mô tả công nghệ VELOCIMOUSE®). Các vùng biến đổi của người từ các kháng thể nguyên vẹn được tạo ra bằng các con vật như vậy có thể được cải biến thêm, ví dụ, bằng cách kết hợp với một vùng ổn định khác của người.

Các kháng thể của người cũng có thể được tạo ra bằng các phương pháp dựa trên tế bào lai. Dòng tế bào u tủy của người và dòng tế bào dị u tủy của người-chuột dùng cho việc sản xuất các kháng thể đơn dòng của người đã được mô tả. (ví dụ, xem tài liệu: Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur *et al.*, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); và Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)). Các kháng thể của người được tạo ra thông qua công nghệ tế

bào lai tế bào B của người cũng được mô tả trong tài liệu: Li *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Các phương pháp bổ sung bao gồm những loại được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: U.S. Patent No. 7,189,826 (mô tả việc sản xuất các kháng thể IgM đơn dòng của người từ các dòng tế bào tế bào lai) và Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (mô tả các tế bào lai người-người). Công nghệ tế bào lai của người (công nghệ Trioma) cũng được mô tả trong tài liệu: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) và Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

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

Các kháng thể được tạo ra từ thư viện

Các kháng thể theo sáng chế có thể được phân lập bằng cách sàng lọc các thư viện tổ hợp để có được các kháng thể có hoạt tính hoặc các hoạt tính mong muốn. Ví dụ, một loạt phương pháp thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này dùng để tạo các thư viện thể hiện thể thực khuẩn và sàng lọc các thư viện như vậy để có được các kháng thể sở hữu các đặc điểm liên kết mong muốn. Các phương pháp như vậy được tìm hiểu, ví dụ, trong tài liệu: Hoogenboom *et al.* trong *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) và được mô tả thêm, ví dụ, trong tài liệu: McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, trong *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); và Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

Theo các phương pháp thể hiện thể thực khuẩn nhất định, các kho của gen VH và gen VL được tạo dòng thuần một cách tách biệt bằng phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction-PCR) và được tái tổ hợp một cách ngẫu nhiên trong các thư viện thể thực khuẩn, sau đó, thư viện này có thể được sàng lọc để có được thể thực khuẩn liên kết kháng nguyên như được mô tả trong tài liệu: Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455

(1994). Thể thực khuẩn thường thể hiện các đoạn kháng thể, hoặc ở dạng đoạn Fv chuỗi đơn (scFv) hoặc ở dạng đoạn Fab. Các thư viện từ các nguồn được gây miễn dịch đem lại các ái lực kháng thể cao đối với chất sinh miễn dịch mà không có yêu cầu về việc kiến tạo khối tế bào lai. Theo cách khác, kho nguyên sơ có thể được tạo dòng thuần (ví dụ, từ người) để đem lại nguồn kháng thể đơn lẻ cho một loạt rất nhiều kháng nguyên không tự thân và đồng thời kháng nguyên tự thân mà không có sự gây miễn dịch bất kỳ như được mô tả bởi Griffiths *et al.*, *EMBO J,* 12: 725-734 (1993). Cuối cùng, cũng có thể tạo ra các thư viện nguyên sơ bằng phương pháp tổng hợp bằng cách tạo dòng thuần các đoạn gen V không được sắp xếp lại từ các tế bào gốc, và bằng cách sử dụng các đoạn mồi PCR chứa trình tự ngẫu nhiên để mã hóa các vùng CDR3 biến đổi ở mức cao và để thực hiện việc sắp xếp lại *in vitro*, như được mô tả bởi Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Các công bố patent mô tả các thư viện thể thực khuẩn kháng thể của người bao gồm, ví dụ: US Patent No. 5,750,373, và các Công bố patent Mỹ số 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 và 2009/0002360.

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

6. Các kháng thể đa đặc hiệu

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này là kháng thể đa đặc hiệu, ví dụ, kháng thể song đặc hiệu. Các kháng thể đa đặc hiệu là kháng thể đơn dòng mà có tính đặc hiệu liên kết đối với ít nhất hai vị trí khác nhau. Theo các phương án nhất định, một trong các tính đặc hiệu liên kết là đối với Tau và tính đặc hiệu liên kết kia là đối với kháng nguyên bất kỳ khác. Theo các phương án nhất định, một trong các tính đặc hiệu liên kết là đối với Tau và tính đặc hiệu liên kết kia là đối với dạng tinh bột beta. Theo các phương án nhất định, các kháng thể song đặc hiệu có thể liên kết vào hai epitop khác nhau của Tau. Các kháng thể song đặc hiệu cũng có thể được sử dụng để khoanh vùng chất gây độc tế bào vào các tế bào mà biểu hiện Tau. Có thể điều chế kháng thể song đặc hiệu ở dạng kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc các đoạn kháng thể.

Các kỹ thuật dùng để tạo ra các kháng thể đa đặc hiệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật đồng biểu hiện tái tổ hợp hai cặp chuỗi nặng- chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch có tính đặc hiệu khác nhau (xem tài liệu: Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)),

WO 93/08829, và Traunecker *et al.*, *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), và kỹ thuật xử lý bằng công nghệ "chốt-trong-lỗ" (ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 5,731,168). Cũng có thể tạo ra các kháng thể đa đặc hiệu bằng cách xử lý công nghệ các hiệu ứng lái tĩnh điện dùng để tạo ra các phân tử dạng heterodime-Fc của kháng thể (WO 2009/089004A1); liên kết ngang hai kháng thể hoặc đoạn trở lên (ví dụ, xem tài liệu: US Patent No. 4,676,980, và Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); sử dụng khóa kéo leuxin để tạo ra các kháng thể song đặc hiệu (ví dụ, xem tài liệu: Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); sử dụng công nghệ "song thể" để tạo ra các đoạn kháng thể song đặc hiệu (ví dụ, xem tài liệu: Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); và sử dụng dime Fv chuỗi đơn (sFv) (ví dụ, xem tài liệu: Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); và điều chế các kháng thể tam đặc hiệu như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Các kháng thể được xử lý bằng công nghệ có ba vị trí liên kết kháng nguyên chức năng trở lên, bao gồm "các kháng thể Octopus", cũng nằm trong bản mô tả này (ví dụ, xem tài liệu: US 2006/0025576A1).

Kháng thể hoặc đoạn trong bản mô tả này còn bao gồm "FAb tác động kép" hay "DAF" bao gồm vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết vào Tau cũng như kháng nguyên khác nhau khác (ví dụ, xem tài liệu: US 2008/0069820).

7. Các biến thể kháng thể

Theo các phương án nhất định, các biến thể trình tự axit amin của các kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này được dự liệu. Ví dụ, có thể là thích hợp khi cải thiện ái lực liên kết và/hoặc các thuộc tính sinh học khác của kháng thể. Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể có thể được điều chế bằng cách đưa các dạng cải biến thích hợp vào trình tự nucleotit mã hóa kháng thể này, hoặc bằng phương pháp tổng hợp peptit. Các dạng cải biến như vậy bao gồm, ví dụ, các dạng xóa bỏ khỏi, và/hoặc các dạng chèn vào và/hoặc các dạng thay thế các gốc trong phạm vi trình tự axit amin của kháng thể. Có thể tạo ra dạng kết hợp bất kỳ của dạng xóa bỏ, dạng chèn, và dạng thay thế để đạt tới cấu trúc cuối cùng, với điều kiện là cấu trúc cuối cùng này sở hữu các đặc điểm mong muốn, ví dụ, khả năng liên kết kháng nguyên.

Các biến thể dạng thay thế, chèn vào và xóa bỏ

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các biến thể kháng thể có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin. Các vị trí đang được quan tâm để gây đột biến dạng thay thế bao

gồm các HVR và các FR. Các dạng thay thế kiểu bảo toàn được thể hiện trong bảng 1 dưới tiêu đề "các dạng thay thế được ưu tiên". Nhiều thay đổi đáng kể hơn được đề xuất trong bảng 1 dưới tiêu đề "các dạng thay thế làm ví dụ", và như được mô tả thêm dưới đây liên quan đến các nhóm chuỗi bên axit amin. Các dạng thay thế axit amin có thể được đưa vào kháng thể đang được quan tâm và các sản phẩm được sàng lọc để có được hoạt tính mong muốn, ví dụ, tính liên kết kháng nguyên được giữ lại/cải thiện, tính sinh miễn dịch giảm bớt, hoặc CDC hoặc ADCC được cải thiện.

BẢNG 1

Gốc ban đầu	Các dạng thay thế làm ví dụ	Các dạng thay thế được ưu tiên
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleuxin	Leu
Leu (L)	Norleuxin; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleuxin	Leu

Các axit amin có thể được chia nhóm theo các thuộc tính chuỗi bên chung:

kỵ nước: Norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

ưa nước trung tính: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

có tính axit: Asp, Glu;

có tính bazơ: His, Lys, Arg;

các gốc ảnh hưởng đến hướng chuỗi: Gly, Pro;

thơm: Trp, Tyr, Phe.

Các dạng thay thế kiểu không bảo toàn sẽ dẫn đến sự trao đổi thành viên của một nhóm trong số các nhóm này cho một nhóm khác.

Một loại biến thể dạng thay thế liên quan đến việc thay thế một hoặc nhiều gốc vùng siêu biến của kháng thể mẹ (ví dụ, kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể của người). Nhìn chung, (các) biến thể thu được được chọn lựa để nghiên cứu thêm sẽ có các dạng cải biến (ví dụ, dạng cải thiện) về các thuộc tính sinh học nhất định (ví dụ, ái lực tăng, tính sinh miễn dịch giảm) so với kháng thể mẹ và/hoặc sẽ có các thuộc tính sinh học nhất định về cơ bản được giữ lại của kháng thể mẹ. Một biến thể dạng thay thế làm ví dụ là kháng thể được làm trưởng thành về ái lực, kháng thể này có thể được tạo ra một cách thuận tiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các kỹ thuật làm trưởng thành về ái lực dựa vào sự thể hiện thể thực khuẩn như những loại được mô tả trong bản mô tả này. Nói một cách vắn gọn, một hoặc nhiều gốc HVR được gây đột biến và các biến thể kháng thể được thể hiện trên thể thực khuẩn và được sàng lọc để có được một hoạt tính sinh học cụ thể (ví dụ, ái lực liên kết).

Các dạng thay đổi (ví dụ, các dạng thay thế) có thể được tạo ra ở các HVR, ví dụ, để cải thiện ái lực kháng thể. Các dạng thay đổi như vậy có thể được tạo ra ở "các điểm nóng" của HVR, tức là, các gốc được mã hóa bởi các codon mà trải qua quá trình đột biến ở tần số cao trong suốt quy trình làm trưởng thành tế bào cơ thể (ví dụ, xem tài liệu: Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), và/hoặc các gốc mà tiếp xúc kháng nguyên, với biến thể VH hoặc VL thu được được kiểm tra về ái lực liên kết. Quá trình làm trưởng thành ái lực bằng cách kiến tạo và tái chọn lựa từ các thư viện thứ cấp đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Hoogenboom *et al.* trong *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). Theo một số phương án về quá trình làm trưởng thành ái lực, tính đa dạng được đưa vào các gen biến đổi được chọn dùng cho quá trình làm trưởng thành bằng phương pháp bất kỳ trong số một loạt phương pháp (ví dụ, PCR dễ bị lỗi, xáo trộn chuỗi, hoặc quá trình gây đột biến định hướng bằng oligonucleotit). Sau đó,

thư viện thứ cấp được tạo ra. Sau đó, thư viện này được sàng lọc để nhận diện các biến thể kháng thể bất kỳ có ái lực mong muốn. Một phương pháp khác để đưa tính đa dạng vào bao gồm các phương pháp định hướng bằng HVR, mà trong đó một vài gốc HVR (ví dụ, 4-6 gốc một lần) được lấy ngẫu nhiên. Các gốc HVR liên quan đến khả năng liên kết kháng nguyên có thể được nhận diện một cách cụ thể, ví dụ, bằng cách sử dụng quá trình gây đột biến nhờ quét vào alanin hoặc lập mô hình. Cụ thể, CDR-H3 và CDR-L3 thường được hướng đích.

Theo các phương án nhất định, các dạng thay thế, các dạng chèn, hoặc các dạng xóa bỏ có thể xảy ra trong phạm vi một hoặc nhiều HVR với điều kiện là dạng thay đổi như vậy về cơ bản không làm giảm khả năng của kháng thể trong việc liên kết kháng nguyên. Ví dụ, các dạng thay đổi kiểu bảo toàn (ví dụ, các dạng thay thế kiểu bảo toàn như được đề xuất trong bản mô tả này) mà về cơ bản không làm giảm ái lực liên kết có thể được tạo ra trong các HVR. Ví dụ, các dạng thay đổi như vậy có thể nằm ngoài các gốc tiếp xúc kháng nguyên trong các HVR. Theo các phương án nhất định về các trình tự VH và VL biến thể được đề xuất trên đây, mỗi HVR hoặc là không thay đổi, hoặc chứa không nhiều hơn một, hai hoặc ba dạng thay thế axit amin.

Một phương pháp hữu ích dùng cho việc nhận diện các gốc hoặc các vùng của kháng thể mà có thể được hướng đích để gây đột biến được gọi là "quá trình gây đột biến nhờ quét vào alanin" như được mô tả bởi tài liệu: Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. Theo phương pháp này, gốc hoặc nhóm gồm các gốc đích (ví dụ, các gốc mang điện tích như arg, asp, his, lys, và glu) được nhận diện và được thay bằng một axit amin trung tính hoặc axit amin mang điện tích âm (ví dụ, alanin hoặc polyalanin) để xác định xem liệu sự tương tác của kháng thể với kháng nguyên có bị ảnh hưởng đến không. Các dạng thay thế khác nữa có thể được đưa vào ở các vị trí axit amin thể hiện tính nhạy cảm chức năng đối với các dạng thay thế ban đầu. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, cấu trúc tinh thể của phức hợp kháng nguyên-kháng thể để nhận diện các điểm tiếp xúc giữa kháng thể và kháng nguyên. Các gốc tiếp xúc và các gốc lân cận như vậy có thể được hướng đích hoặc bị loại trừ trong vai trò là ứng viên đối với dạng thay thế. Các biến thể có thể được sàng lọc để xác định xem liệu chúng có chứa các thuộc tính mong muốn hay không.

Các dạng chèn trình tự axit amin bao gồm các dạng dung hợp đầu tận cùng amin và/hoặc đầu tận cùng carboxyl về độ dài nằm trong khoảng từ một gốc đến các polypeptit chứa một trăm gốc trở lên, cũng như các dạng chèn nội trình tự của một gốc axit amin đơn lẻ hoặc

nhiều gốc axit amin. Các ví dụ về các dạng chèn đầu tận cùng bao gồm kháng thể có gốc methionyl đầu tận cùng N. Các biến thể dạng chèn khác của phân tử kháng thể bao gồm dạng dung hợp vào đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của kháng thể đến enzym (ví dụ, đối với ADEPT) hoặc polypeptit mà làm tăng thời gian bán hủy huyết thanh của kháng thể.

Các biến thể glycosyl hóa

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này được thay đổi để làm tăng hoặc làm giảm mức độ mà kháng thể được glycosyl hóa thành. Việc xóa bỏ hoặc thêm các vị trí glycosyl hóa vào kháng thể có thể được hoàn tất một cách thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa được tạo ra hoặc loại bỏ.

Trong trường hợp kháng thể bao gồm vùng Fc, thì carbohydrat được gắn kết vào đó có thể được thay đổi. Các kháng thể nguyên thể được tạo ra bởi các tế bào động vật có vú thường bao gồm cấu trúc oligosacarit anten kép, mạch nhánh mà nhìn chung được gắn kết bởi một liên kết N vào Asn297 của miền CH2 của vùng Fc. Ví dụ, xem tài liệu: Wright *et al.* *TIBTECH* 15:26-32 (1997). Oligosacarit này có thể bao gồm các carbohydrat khác nhau, ví dụ, manoza, N-axetyl glucosamin (GlcNAc), galactoza, và axit sialic, cũng như fucoza được gắn kết vào GlcNAc trong "thân" của cấu trúc oligosacarit anten kép. Theo một số phương án, có thể tạo ra các dạng cải biến của oligosacarit trong kháng thể theo sáng chế để tạo ra các biến thể kháng thể có các thuộc tính được cải thiện nhất định.

Theo một số phương án, các biến thể kháng thể được đề xuất có cấu trúc carbohydrat mà thiếu fucoza được gắn kết (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) vào vùng Fc. Ví dụ, lượng fucoza trong kháng thể như vậy có thể là từ 1% đến 80%, từ 1% đến 65%, từ 5% đến 65% hoặc từ 20% đến 40%. Lượng của fucoza được xác định bằng cách tính toán lượng fucoza trung bình trong chuỗi đường ở Asn297, so với tổng lượng của tất cả các cấu trúc glyco được gắn kết vào Asn 297 (ví dụ, các cấu trúc manoza phức hợp, lai và cao) như được đo bằng phép đo phổ khối MALDI-TOF, như được mô tả trong tài liệu: WO 2008/077546, ví dụ. Asn297 được dùng để chỉ gốc asparagin nằm ở khoảng vị trí 297 trong vùng Fc (cách đánh số Châu Âu đối với các gốc vùng Fc); tuy nhiên, Asn297 cũng có thể nằm tại khoảng ± 3 axit amin phía đầu nguồn hoặc phía cuối nguồn của vị trí 297, tức là, nằm trong khoảng các vị trí 294 đến 300, do các dạng thay đổi trình tự phụ ở kháng thể. Các biến thể fucosyl hóa như vậy có thể có chức năng ADCC được cải thiện. Ví dụ, xem tài liệu: các Công bố patent Mỹ số US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co.,

Ltd). Các ví dụ về các công bố liên quan đến các biến thể kháng thể "được khử fucosyl" hoặc "thiếu hụt fucoza" bao gồm: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki *et al. J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Các ví dụ về các dòng tế bào có khả năng sản xuất các kháng thể được khử fucosyl bao gồm các tế bào Lec13 CHO thiếu hụt về khả năng fucosyl hóa protein (Ripka *et al. Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; và WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, cụ thể là ở ví dụ 11), và các dòng tế bào khuyết thiếu, như gen alpha-1,6-fucosyltransferaza, *FUT8,* các tế bào CHO khuyết thiếu (ví dụ, xem tài liệu: Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al., Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); và WO2003/085107).

Các biến thể kháng thể còn được đề xuất với oligosacarit chia đôi, ví dụ, mà trong đó cấu trúc oligosacarit anten kép được gắn kết vào vùng Fc của kháng thể bị chia đôi bởi GlcNAc. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có mức fucosyl hóa giảm và/hoặc chức năng ADCC được cải thiện. Các ví dụ về các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); US Patent No. 6,602,684 (Umana *et al.*); và US 2005/0123546 (Umana *et al.*). Các biến thể kháng thể có ít nhất một gốc galactoza trong oligosacarit được gắn kết vào vùng Fc cũng được đề xuất. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có chức năng CDC được cải thiện. Các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); và WO 1999/22764 (Raju, S.).

Các biến thể vùng Fc

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều dạng cải biến axit amin có thể được đưa vào vùng Fc của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này, nhờ đó tạo ra biến thể vùng Fc. Biến thể vùng Fc có thể bao gồm trình tự vùng Fc của người (ví dụ, vùng Fc của IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 của người) bao gồm dạng cải biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế) ở một hoặc nhiều vị trí axit amin.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự liệu biến thể kháng thể mà sở hữu một số nhưng không phải tất cả các chức năng tác động, mà những chức năng này làm cho biến thể đó trở thành ứng viên thích hợp cho các ứng dụng mà trong đó thời gian bán hủy của kháng

thể *in vivo* là quan trọng, còn các chức năng tác động nhất định (như bổ thể và ADCC) là không cần thiết hoặc có hại. Các thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* và/hoặc *in vivo* có thể được thực hiện để xác nhận mức giảm/mức tiêu tan của hoạt tính CDC và/hoặc hoạt tính ADCC. Ví dụ, các thử nghiệm liên kết thụ thể Fc (FcR) có thể được thực hiện để đảm bảo rằng kháng thể này thiếu khả năng liên kết FcγR (do đó chắc chắn là thiếu hoạt tính ADCC), nhưng giữ lại khả năng liên kết FcRn. Các tế bào sơ cấp dùng để điều hòa ADCC, các tế bào NK, biểu hiện chỉ FcγRIII, trong khi đó các bạch cầu đơn nhân to biểu hiện FcγRI, FcγRII và FcγRIII. Sự biểu hiện FcR trên các tế bào tạo huyết được tóm tắt trong bảng 3 ở trang 464 thuộc tài liệu: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Các ví dụ không giới hạn về các thử nghiệm *in vitro* để đánh giá hoạt tính ADCC của phân tử đang được quan tâm được mô tả trong tài liệu: U.S. Patent No. 5,500,362 (ví dụ, xem tài liệu: Hellstrom, I. *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) và Hellstrom, I *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (xem tài liệu: Bruggemann, M. *et al.*, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). Theo cách khác, các phương pháp thử nghiệm không có hoạt tính phóng xạ có thể được sử dụng (ví dụ, xem tài liệu: thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ ACTI™ dùng cho phép đếm tế bào theo dòng chảy (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; và thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Các tế bào tác động hữu ích cho các thử nghiệm như vậy bao gồm các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral Blood Mononuclear Cell- PBMC) và các tế bào tiêu diệt tự nhiên (Natural Killer-NK). Theo cách khác, hoặc ngoài ra, hoạt tính ADCC của phân tử đang được quan tâm có thể được đánh giá *in vivo*, ví dụ, ở mô hình động vật như mô hình được bộc lộ trong tài liệu: Clynes *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). Các thử nghiệm liên kết C1q cũng có thể được thực hiện để xác nhận rằng kháng thể không có khả năng liên kết C1q và do đó thiếu hoạt tính CDC. Ví dụ, xem tài liệu: phương pháp ELISA liên kết C3c và C1q trong tài liệu: WO 2006/029879 và WO 2005/100402. Để đánh giá quá trình hoạt hóa bổ thể, có thể thực hiện thử nghiệm CDC (ví dụ, xem tài liệu: Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. *et al.*, *Blood* 101:1045-1052 (2003); và Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Các biện pháp xác định khả năng liên kết FcRn và mức thanh thải/thời gian bán hủy *in vivo* cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem tài liệu: Petkova, S.B. *et al.*, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

Các kháng thể có chức năng tác động được làm giảm bao gồm những loại có dạng thay thế của một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc 238, 265, 269, 270, 297, 327 và 329 (U.S. Patent No. 6,737,056). Các thể đột biến Fc như vậy bao gồm các thể đột biến Fc có các dạng thay thế ở hai vị trí trở lên trong số các vị trí axit amin 265, 269, 270, 297 và 327, bao gồm cả cái gọi là thể đột biến Fc "DANA" có dạng thay thế các gốc 265 và 297 thành alanin (US Patent No. 7,332,581).

Các biến thể kháng thể nhất định có mức liên kết vào các FcR được cải thiện hoặc giảm bớt được mô tả. (ví dụ, xem tài liệu: U.S. Patent No. 6,737,056; WO 2004/056312, và Shields *et al., J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

Theo các phương án nhất định, biến thể kháng thể bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế axit amin mà cải thiện ADCC, ví dụ, các dạng thay thế ở các vị trí 298, 333, và/hoặc 334 của vùng Fc (cách đánh số Châu Âu đối với các gốc).

Theo một số phương án, các dạng thay đổi được tạo ra ở vùng Fc mà đem lại khả năng liên kết C1q và/hoặc độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) được thay đổi (tức là, được cải thiện hoặc giảm bớt), ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: US Patent No. 6,194,551, WO 99/51642, và Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

Các kháng thể có thời gian bán hủy tăng và khả năng liên kết vào thụ thể Fc sơ sinh (FcRn) được cải thiện, mà thụ thể Fc sơ sinh này chịu trách nhiệm về việc chuyển các IgG của người mẹ sang bào thai (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) và Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)), được mô tả trong tài liệu: US2005/0014934A1 (Hinton *et al.*). Các kháng thể đó bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều dạng thay thế trong đó mà cải thiện khả năng liên kết vùng Fc vào FcRn. Các biến thể Fc như vậy bao gồm những loại có các dạng thay thế ở một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 hoặc 434, ví dụ, dạng thay thế vùng Fc gốc 434 (US Patent No. 7,371,826).

Xem thêm tài liệu: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. Patent No. 5,648,260; U.S. Patent No. 5,624,821; và WO 94/29351 liên quan đến các ví dụ khác về các biến thể vùng Fc.

<u>Các biến thể kháng thể được xử lý bằng công nghệ xystein</u>

Theo các phương án nhất định, có thể là thích hợp khi tạo ra các kháng thể được xử lý bằng công nghệ xystein, ví dụ, "thioMAb", mà trong đó một hoặc nhiều gốc của kháng thể được thế bằng các gốc xystein. Theo các phương án cụ thể, các gốc được thế xảy ra ở các vị trí

có thể tiếp cận được của kháng thể. Bằng cách thay thế các gốc đó bằng xystein, các nhóm thiol có tính phản ứng nhờ đó được đặt ở các vị trí có thể tiếp cận được của kháng thể và có thể được sử dụng để tiếp hợp kháng thể vào các gốc khác, như các gốc thuốc hoặc các gốc thuốc-gốc liên kết, để tạo ra thể tiếp hợp miễn dịch, như được mô tả thêm trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều gốc bất kỳ trong số các gốc dưới đây có thể được thế bằng xystein: V205 (cách đánh số Kabat) của chuỗi nhẹ; A118 (cách đánh số Châu Âu) của chuỗi nặng; và S400 (cách đánh số Châu Âu) của vùng Fc chuỗi nặng. Các kháng thể được xử lý bằng công nghệ xystein có thể được tạo ra như được mô tả, ví dụ, trong U.S. Patent No. 7,521,541.

Các dẫn xuất kháng thể

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cải biến thêm để chứa các gốc không có protein bổ sung mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và dễ tìm. Các gốc thích hợp cho quá trình tạo dẫn xuất kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyme tan được trong nước. Các ví dụ không giới hạn về các polyme tan được trong nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), các copolyme của etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrolidon, poly-1, 3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, copolyme etylen/anhydrit maleic, các axit polyamin (hoặc các homopolyme hoặc các copolyme ngẫu nhiên), và dextran hoặc poly(n-vinyl pyrolidon)polyetylen glycol, các homopolyme propropylen glycol, các co-polyme prolypropylen oxit/etylen oxit, các polyol được polyoxyetyl hóa (ví dụ, glyxerol), rượu polyvinyl, và các hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol propionaldehyt có thể có nhiều ưu điểm trong việc sản xuất do độ ổn định của nó trong nước. Polyme có thể có trọng lượng phân tử bất kỳ, và có thể là phân nhánh hoặc không phân nhánh. Số polyme được gắn kết vào kháng thể có thể thay đổi, và nếu nhiều hơn một polyme được gắn kết, thì chúng có thể là cùng một số phân tử hoặc các phân tử khác nhau. Nhìn chung, số polyme và/hoặc loại polyme được sử dụng cho quá trình tạo dẫn xuất có thể được xác định dựa trên các cân nhắc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuộc tính hoặc chức năng cụ thể của kháng thể cần được cải thiện, không phụ thuộc vào việc dẫn xuất kháng thể sẽ được sử dụng trong liệu pháp trong các tình trạng đã được xác định, v.v.

Theo một phương án khác, các thể tiếp hợp của kháng thể và gốc không có protein mà có thể được gia nhiệt một cách chọn lọc bằng quá trình tiếp xúc với bức xạ được đề xuất. Theo

một số phương án, gốc không có protein là ống nano carbon (Kam *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). Bức xạ có thể có bước sóng bất kỳ, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bước sóng mà không gây hại cho các tế bào thông thường, nhưng gia nhiệt gốc không có protein đến một nhiệt độ mà ở nhiệt độ này các tế bào gần với gốc không có protein-kháng thể bị tiêu diệt.

Các chế phẩm và các phương pháp tái tổ hợp

Có thể tạo ra các kháng thể bằng cách sử dụng các chế phẩm và các phương pháp tái tổ hợp, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: U.S. Patent No. 4,816,567. Theo một số phương án, axit nucleic đã được phân lập mã hóa kháng thể kháng Tau được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất. Axit nucleic như vậy có thể mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL và/hoặc trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể (ví dụ, chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể). Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều vật truyền (ví dụ, vật truyền biểu hiện) bao gồm axit nucleic như vậy được đề xuất. Theo một phương án khác nữa, tế bào chủ bao gồm axit nucleic như vậy được đề xuất. Theo một phương án như vậy, tế bào chủ bao gồm (ví dụ, đã được biến nạp bằng): (1) vật truyền bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể, hoặc (2) vật truyền thứ nhất bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và vật truyền thứ hai bao gồm axit nucleic mà mã hóa trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể. Theo một số phương án, tế bào chủ là nhân thực, ví dụ, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào bạch huyết (ví dụ, tế bào Y0, NS0, Sp20). Theo một số phương án, phương pháp tạo ra kháng thể kháng Tau được đề xuất, trong đó phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa kháng thể, như được đề xuất trên đây, trong các điều kiện thích hợp cho quá trình biểu hiện kháng thể, và tùy ý thu hồi kháng thể từ tế bào chủ (hoặc môi trường nuôi cấy tế bào chủ).

Đối với quá trình sản xuất tái tổ hợp kháng thể kháng Tau, axit nucleic mã hóa kháng thể, ví dụ, như được mô tả trên đây, được phân lập và được chèn vào một hoặc nhiều vật truyền để tạo dòng thuần thêm và/hoặc biểu hiện ở tế bào chủ. Axit nucleic như vậy có thể dễ dàng được phân lập và được giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng các mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng liên kết đặc hiệu vào các gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể).

Các tế bào chủ thích hợp để tạo dòng thuần hoặc biểu hiện các vật truyền mã hóa kháng

thể bao gồm tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân thực được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các kháng thể có thể được tạo ra ở vi khuẩn, cụ thể là khi quá trình glycosyl hóa và chức năng tác động của Fc là không cần thiết. Đối với quá trình biểu hiện các đoạn kháng thể và polypeptit ở vi khuẩn, ví dụ, xem tài liệu: các U.S. Patent No. 5,648,237, 5,789,199, và 5,840,523. (xem thêm Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, mô tả quá trình biểu hiện các đoạn kháng thể ở *E. Coli*.). Sau khi biểu hiện, kháng thể có thể được phân lập từ bột nhão chứa tế bào vi khuẩn trong phần tan được và có thể được tinh chế thêm.

Ngoài ra các sinh vật nhân sơ ra, các vi sinh vật nhân thực như nấm sợi hoặc nấm men là các vật chủ tạo dòng thuần hoặc biểu hiện thích hợp cho các vật truyền mã hóa kháng thể, bao gồm cả các chủng nấm và nấm men các con đường glycosyl hóa của chúng đã "được làm giống như của người", đem lại kết quả là sự sản xuất kháng thể có mẫu hình glycosyl hóa của người một phần hoặc hoàn toàn. Xem tài liệu: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), và Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

Các tế bào chủ thích hợp cho quá trình biểu hiện kháng thể được glycosyl hóa cũng được tạo ra từ các sinh vật đa bào (động vật không xương sống và động vật có xương sống). Các ví dụ về các tế bào động vật không xương sống bao gồm tế bào thực vật và tế bào côn trùng. Nhiều chủng baculovirut khác nhau đã được nhận diện mà có thể được sử dụng chung với các tế bào côn trùng, cụ thể là đối với quá trình chuyển nhiễm các tế bào *Spodoptera frugiperda*.

Nhiều môi trường nuôi cấy các tế bào thực vật cũng có thể được sử dụng làm các vật chủ. Ví dụ, xem tài liệu: các US Patent No. 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, và 6,417,429 (mô tả công nghệ PLANTIBODIES™ dùng để sản xuất kháng thể ở các loài thực vật chuyển gen).

Các tế bào động vật có xương sống cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Ví dụ, các dòng tế bào động vật có vú mà được làm thích ứng để tăng trưởng trong huyền phù có thể là hữu ích. Các ví dụ khác về các dòng tế bào chủ của động vật có vú hữu ích là dòng CV1 ở thận khỉ được biến nạp bằng SV40 (COS-7); dòng tế bào thận phôi thai của người (293 hoặc tế bào 293 như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Graham *et al., J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); các tế bào thận chuột túi má sơ sinh (BHK); các tế bào Sertoli của chuột (tế bào TM4 như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); các tế bào thận của khỉ (CV1); các tế bào thận của khỉ xanh ở Châu Phi (VERO-76); các tế bào ung thư

biểu mô cổ tử cung của người (HELA); các tế bào thận của chó (MDCK; các tế bào gan của chuột buffalo (BRL 3A); các tế bào phổi của người (W138); các tế bào gan của người (Hep G2); khối u vú của chuột (MMT 060562); các tế bào TRI, như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Mather *et al., Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); các tế bào MRC 5; và các tế bào FS4. Các dòng tế bào chủ của động vật có vú hữu ích khác bao gồm tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), bao gồm cả các tế bào DHFR- CHO (Urlaub *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); và các dòng tế bào u tủy như Y0, NS0 và Sp2/0. Để tìm hiểu về các dòng tế bào chủ của động vật có vú nhất định thích hợp cho quá trình sản xuất kháng thể, ví dụ, xem tài liệu: Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

Các thử nghiệm

Các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này có thể được nhận diện, được sàng lọc, hoặc được xác định đặc điểm về các thuộc tính vật lý/hóa học và/hoặc các hoạt tính sinh học của chúng bằng các thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thử nghiệm liên kết và các thử nghiệm khác

Theo một khía cạnh, kháng thể theo sáng chế được kiểm tra về hoạt tính liên kết kháng nguyên của nó, ví dụ, bằng các phương pháp đã biết như ELISA, phương pháp thấm tách phương Tây, v.v.

Theo một khía cạnh khác, các thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng để nhận diện kháng thể mà cạnh tranh với kháng thể được mô tả trong bản mô tả này để liên kết vào Tau. Theo các phương án nhất định, kháng thể cạnh tranh như vậy liên kết vào cùng một epitop (ví dụ, epitop tuyến tính hoặc epitop theo hình thể) mà được liên kết bởi 94B2-C1, 125B11-H3, 37D3-H9, hoặc hu37D3-H9.v28.A4. Các phương pháp làm ví dụ chi tiết dùng để lập bản đồ epitop mà kháng thể liên kết vào đó được đưa ra trong tài liệu: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", trong *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

Trong một thử nghiệm cạnh tranh làm ví dụ, Tau bất động (như Tau dạng monome) được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được đánh dấu thứ nhất mà liên kết vào Tau (ví dụ, kháng thể được mô tả trong bản mô tả này, như hu37D3-H9.v28.A4)) và kháng thể không được đánh dấu thứ hai mà được kiểm tra về khả năng của nó trong việc cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết vào Tau. Kháng thể thứ hai có thể có mặt trong dịch nổi ở

trên chứa tế bào lai. Trong vai trò là mẫu đối chứng, Tau bất động được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được đánh dấu thứ nhất nhưng không chứa kháng thể không được đánh dấu thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất vào Tau, lượng dư kháng thể không được liên kết được loại bỏ, và lượng chất đánh dấu gắn liền với Tau bất động được đo. Nếu lượng chất đánh dấu gắn liền với Tau bất động về cơ bản được làm giảm trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì điều đó biểu lộ rằng kháng thể thứ hai đang cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết vào Tau. Xem tài liệu: Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Các thử nghiệm về hoạt tính

Theo một khía cạnh, các thử nghiệm được đề xuất cho việc nhận diện các kháng thể kháng Tau (ví dụ, pan-Tau) của chúng có hoạt tính sinh học. Hoạt tính sinh học có thể bao gồm, ví dụ, khả năng liên kết các kháng thể như vậy vào nhiều dạng của Tau (ví dụ, Tau dạng monome, Tau dạng oligome, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau được phosphoryl hóa) và làm giảm mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được không được phosphoryl hóa, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan không được phosphoryl hóa, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức, trong não, ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã). Các kháng thể có hoạt tính sinh học như vậy *in vivo* và/hoặc *in vitro* cũng được đề xuất.

Theo các phương án nhất định, kháng thể theo sáng chế được kiểm tra về hoạt tính sinh học như vậy. Ví dụ, mô hình động vật về bệnh lý tau, như các con chuột chuyển gen Tau (ví dụ, P301L), có thể được sử dụng để phát hiện khả năng liên kết các kháng thể kháng Tau vào các khu vực não, và ví dụ, vào các đám rối sợi thần kinh trong não của các con chuột chuyển gen. Ngoài ra, mô hình động vật về bệnh lý tau, như các con chuột chuyển gen Tau (ví dụ, P301L), có thể được điều trị bằng các kháng thể kháng Tau và các kỹ thuật thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để đánh giá xem liệu phương pháp điều trị như vậy có làm giảm mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tan được không được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau không tan không được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) trong não của chuột (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng

hồi hải mã) hay không.

Thể tiếp hợp miễn dịch

Sáng chế còn đề xuất các thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng Tau trong bản mô tả này được tiếp hợp vào một hoặc nhiều chất trị liệu khác hoặc các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ.

Theo một phương án khác, thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể như được mô tả trong bản mô tả này được tiếp hợp vào một nguyên tử có hoạt tính phóng xạ để tạo thể tiếp hợp phóng xạ. Một loạt chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ là sẵn có cho việc sản xuất các thể tiếp hợp phóng xạ. Các ví dụ bao gồm At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} và các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu. Khi thể tiếp hợp phóng xạ được sử dụng cho việc phát hiện, thì thể tiếp hợp này có thể bao gồm một nguyên tử có hoạt tính phóng xạ dùng cho các nghiên cứu xạ hình, ví dụ, tc99m hoặc I123, hoặc chất đánh dấu spin dùng cho phương pháp chụp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) (còn được gọi là chụp cộng hưởng từ, mri), như lại iot-123, iot-131, indi-111, flo-19, carbon-13, nitơ-15, oxy-17, gadolini, mangan hoặc sắt.

Có thể tạo ra các thể tiếp hợp của kháng thể bằng cách sử dụng một loạt chất liên hợp protein hai chức năng như N-suxinimidyl-3-(2-pyridyldithio) propionat (SPDP), suxinimidyl-4-(N-maleimitmetyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức năng của các imidoeste (như dimetyl adipimidat HCl), các este có hoạt tính (như disuxinimidyl suberat), các aldehyt (như glutaraldehyt), các hợp chất bis-azido (như bis (p-azidobenzoyl) hexandiamin), các dẫn xuất bis-diazoni (như bis-(p-diazonibenzoyl)-etylendiamin), các diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanat), và các hợp chất flo có hoạt tính bis (như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen). Ví dụ, độc tố miễn dịch rixin có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu: Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987). Axit 1-isothioxyanatobenzyl-3-metyldietylen triaminepentaaxetic được đánh dấu carbon-14 (MX-DTPA) là chất tạo chelat làm ví dụ dùng để tiếp hợp nucleotit phóng xạ vào kháng thể. Xem WO94/11026. Gốc liên kết có thể là "gốc liên kết có thể phân cắt được" tạo thuận lợi cho quá trình giải phóng thuốc gây độc tế bào trong tế bào. Ví dụ, có thể sử dụng gốc liên kết không bền đối với axit, gốc liên kết nhạy cảm với peptidaza, gốc liên kết không bền đối với ánh sáng, gốc liên kết dimetyl hoặc gốc liên kết chứa disulfua (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); U.S. Patent No. 5,208,020).

Các thể tiếp hợp miễn dịch hoặc ADC trong bản mô tả này rõ ràng là dự liệu, nhưng không

chỉ giới hạn ở các thể tiếp hợp như vậy được điều chế bằng các chất phản ứng liên kết ngang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, và sulfo-SMPB, và SVSB (suxinimidyl-(4-vinylsulfon)benzoat) mà các chất này có bán trên thị trường (ví dụ, từ hãng Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., Mỹ).

Các Phương pháp và Chế phẩm dùng cho việc Chẩn đoán và Phát hiện

Theo các phương án nhất định, kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này là hữu ích cho việc phát hiện sự có mặt của Tau trong mẫu sinh học. Thuật ngữ "phát hiện" như được sử dụng trong bản mô tả này bao quát sự phát hiện định tính hoặc định lượng. Theo các phương án nhất định, mẫu sinh học bao gồm tế bào hoặc mô, như dịch não-tủy, tế bào hoặc mô của não (ví dụ, vỏ não hoặc vùng hồi hải mã), hoặc máu. Theo một số phương án, mẫu sinh học là dịch não-tủy.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong phương pháp chẩn đoán hoặc phát hiện. Theo một khía cạnh khác nữa, phương pháp phát hiện sự có mặt của Tau trong mẫu sinh học được đề xuất. Theo các phương án nhất định, phương pháp này bao gồm việc cho mẫu sinh học tiếp xúc với kháng thể kháng Tau như được mô tả trong bản mô tả này trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể kháng Tau vào Tau, và phát hiện xem liệu phức hợp có được tạo ra giữa kháng thể kháng Tau và Tau hay không. Phương pháp như vậy có thể là phương pháp *in vitro* hoặc *in vivo*. Ngoài ra, phức hợp được tạo ra giữa kháng thể kháng Tau và Tau trong mẫu sinh học xét nghiệm có thể được đem so sánh với phức hợp được tạo ra trong mẫu sinh học đối chứng (ví dụ, mẫu sinh học từ đối tượng khỏe mạnh hoặc các đối tượng khỏe mạnh). Lượng của phức hợp được tạo ra giữa kháng thể kháng Tau và Tau trong mẫu sinh học xét nghiệm cũng có thể được định lượng và so sánh với lượng của phức hợp được tạo ra trong mẫu sinh học đối chứng (ví dụ, mẫu sinh học từ đối tượng khỏe mạnh hoặc các đối tượng khỏe mạnh) hoặc với lượng trung bình của phức hợp đã biết là được tạo ra ở các đối tượng khỏe mạnh.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau được sử dụng để chọn lựa các đối tượng đủ điều kiện cho liệu pháp bằng kháng thể kháng Tau, ví dụ, trường hợp Tau là dấu ấn sinh học cho việc chọn lựa bệnh nhân. Ví dụ, theo một số phương án, kháng thể kháng Tau (ví dụ, pan-Tau) được sử dụng để phát hiện xem liệu đối tượng có rối loạn hoặc bệnh protein Tau hay không, hoặc xem liệu đối tượng có nguy cơ cao (hoặc có xu hướng bị) rối loạn

hoặc bệnh protein Tau.

Các rối loạn hoặc bệnh làm ví dụ mà có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế bao gồm các rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau, và các bệnh hoặc rối loạn do hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh gây ra hoặc gắn liền với hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh. Theo một số phương án, các bệnh hoặc rối loạn mà có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế bao gồm các rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau mà được biểu hiện ở chứng sút kém hoặc mất chức năng nhận thức bao gồm cả khả năng lập luận, khả năng phán đoán tình huống, khả năng nhớ, khả năng tiếp thu kiến thức, và/hoặc khả năng xác định đường di chuyển đặc biệt. Cụ thể là, các bệnh hoặc rối loạn mà có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế bao gồm các bệnh lý tau như các bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Các rối loạn hoặc bệnh làm ví dụ mà có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, rối loạn mà có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế là bệnh Alzheimer (AD).

Theo các phương án nhất định, các kháng thể kháng Tau được đánh dấu được đề xuất. Các chất đánh dấu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đánh dấu hoặc các gốc mà được phát hiện một cách trực tiếp (như các chất đánh dấu huỳnh quang, mang màu, có mật độ ngăn chặn điện tử xâm nhập, phát quang hóa học, và có hoạt tính phóng xạ), cũng như các gốc, như các enzym hoặc phối tử, mà được phát hiện một cách gián tiếp, ví dụ, thông qua phản ứng enzym hoặc sự tương tác phân tử. Các chất đánh dấu làm ví dụ bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng vị phóng xạ ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, và ^{131}I, các hợp chất huỳnh quang như chelat đất hiếm hoặc floresxein và các dẫn xuất của nó, rodamin và các dẫn xuất của nó, dansyl, umbeliferon, các luxiferaza, ví dụ, luxiferaza của đom đóm và luxiferaza của vi khuẩn (U.S. Patent No. 4,737,456), luxiferin, 2,3-dihydrophthalazinedion, peroxidaza của cải ngựa (HRP), phosphataza kiềm, β-galactosidaza, glucoamylaza, lysozym, sacarit oxidaza, ví dụ, glucoza oxidaza, galactoza oxidaza, và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza, các oxidaza dạng dị vòng như uricaza và xantin oxidaza, được liên hợp bằng enzym mà sử dụng hydro peroxit để oxy hóa tiền chất thuốc nhuộm như HRP, lactoperoxidaza, hoặc microperoxidaza, biotin/avidin, chất đánh dấu spin, chất đánh dấu thể thực khuẩn, các gốc tự do ổn định, và các chất tương tự.

Dạng dược phẩm

Các dạng dược phẩm của kháng thể kháng Tau như được mô tả trong bản mô tả này được điều chế bằng cách trộn kháng thể như vậy có mức độ tinh khiết mong muốn với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, và/hoặc tá dược dược dụng tùy ý (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), ở dạng chế phẩm được đông khô hoặc dung dịch nước. Các chất mang, chất pha loãng và tá dược dược dụng nhìn chung là không độc hại đối với đối tượng tiếp nhận ở liều lượng và các mức nồng độ được sử dụng, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: nước vô trùng, các dung dịch đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua; benzethoni clorua; rượu benzyl, phenol hoặc butyl; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit có trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, disacarit, và các carbohydrat khác bao gồm glucoza, manoza, hoặc các dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; các loại đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion đối tạo muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như polyetylen glycol (PEG). Các chất mang dược dụng làm ví dụ trong bản mô tả này còn bao gồm các chất phân tán thuốc kẽ như các glycoprotein hyaluronidaza có hoạt tính-trung tính tan được (sHASEGP), ví dụ, các glycoprotein hyaluronidaza PH-20 tan được của người, như

rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Các sHASEGP làm ví dụ nhất định và các phương pháp sử dụng, bao gồm rHuPH20, được mô tả trong các Công bố patent Mỹ số 2005/0260186 và 2006/0104968. Theo một khía cạnh, sHASEGP được kết hợp với một hoặc nhiều glycosaminoglycanaza bổ sung như chondroitinaza.

Các dạng chế phẩm kháng thể được đông khô làm ví dụ được mô tả trong tài liệu: US Patent No. 6,267,958. Các dạng chế phẩm kháng thể chứa nước bao gồm những loại được mô tả trong tài liệu: US Patent No. 6,171,586 và WO2006/044908, các dạng chế phẩm sau bao gồm dung dịch đệm histidin-axetat.

Dạng chế phẩm trong bản mô tả này cũng có thể chứa nhiều thành phần có hoạt tính khi cần thiết cho chỉ dẫn cụ thể đang được điều trị, tốt hơn nếu những thành phần hoạt tính này có các hoạt tính bổ trợ mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho nhau. Các thành phần có hoạt tính như vậy có mặt một cách phù hợp ở dạng kết hợp theo lượng mà hữu hiệu vì mục đích được dự định.

Các thành phần có hoạt tính có thể được kìm giữ trong các viên vi nang được bào chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng phương pháp polyme hóa bề mặt, ví dụ, lần lượt đối với các viên vi nang hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin và các viên vi nang poly-(metylmethacylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các hạt liposom, các vi cầu albumin, thể vi nhũ tương, các hạt nano và các viên nang nano) hoặc trong thể nhũ tương thô. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*16th edition, Osol, A. Ed. (1980)..

Có thể điều chế các chế phẩm giải phóng chậm. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng chậm bao gồm cơ chất bán thấm của các polyme kỵ nước dạng rắn chứa kháng thể này, mà cơ chất này là ở dạng vật dụng được tạo hình, ví dụ màng, hoặc vi nang.

Nhìn chung, các dạng chế phẩm sẽ được sử dụng cho phương thức cho dùng *in vivo* là vô trùng. Có thể dễ dàng thực hiện việc tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua các màng lọc vô trùng.

Các chế phẩm và phương pháp trị liệu

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp trị liệu.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng Tau để sử dụng làm dược phẩm được đề xuất. Theo các khía cạnh khác nữa, kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc điều trị rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau được đề xuất. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau

để sử dụng trong việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn do hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh gây ra hoặc gắn liền với hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh được đề xuất. Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc điều trị bệnh lý tau như bệnh lý tau thoái hóa thần kinh được đề xuất. Các rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau làm ví dụ mà có thể được điều trị mà có thể được điều trị bằng các kháng thể kháng Tau bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer (AD) được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc điều trị AD vừa, AD nhẹ đến vừa, AD nhẹ, AD sớm, hoặc AD tiền triệu được đề xuất trong bản mô tả này. Ngoài ra, các rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau mà có thể được điều trị bằng kháng thể kháng Tau bao gồm các bệnh hoặc rối loạn mà được biểu hiện ở chứng sút kém hoặc mất chức năng nhận thức như khả năng lập luận, khả năng phán đoán tình huống, khả năng nhớ, khả năng tiếp thu kiến thức, và/hoặc khả năng xác định đường di chuyển đặc biệt. Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng Tau để sử dụng trong phương pháp điều trị được đề xuất. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong phương pháp điều trị cá thể, có một chứng bệnh bất kỳ trong số các rối loạn hoặc bệnh gắn liền với Tau được mô tả trên đây, bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng Tau. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu phụ thêm, ví dụ, như được mô tả dưới

đây.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng để điều trị cá thể có điểm số MMSE là từ 20 đến 30, từ 20 đến 26, từ 24 đến 30, từ 21 đến 26, từ 22 đến 26, từ 22 đến 28, từ 23 đến 26, từ 24 đến 26, hoặc từ 25 đến 26. Theo một số phương án, bệnh nhân có điểm số MMSE từ 22 đến 26. Như được sử dụng trong bản mô tả này, điểm số MMSE giữa hai con số bao gồm con số ở mỗi đầu mút của khoảng này. Ví dụ, điểm số MMSE từ 22 đến 26 bao gồm điểm số MMSE là 22 và 26.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng để điều trị cá thể mà 'dương tính đối với tau', ví dụ, bệnh nhân có các dạng lắng đọng tau trong não là điển hình về các rối loạn gắn liền với protein Tau, ví dụ, bệnh nhân có hình chụp PET về Tau dương tính.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc làm giảm các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) ở cá thể. Ví dụ, hiện tượng giảm như vậy có thể xảy ra trong não (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc làm giảm mức Tau được phosphoryl hóa. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc làm giảm mức Tau không tan (ví dụ, Tau không tan được phosphoryl hóa). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc làm giảm mức Tau được phosphoryl hóa quá mức. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc làm giảm mức sợi xoắn ốc theo cặp (ví dụ, các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) trong mô não (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã). Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong phương pháp làm giảm các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) trong não (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã) ở cá thể bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng Tau để làm giảm các mức protein Tau. "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây là động vật có vú, tốt hơn, nếu là con người.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Tau để sử dụng trong việc điều biến các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức), ví dụ, trong não (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã) của cá thể.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế dự liệu cách sử dụng kháng thể kháng Tau trong việc sản xuất hoặc điều chế dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau. Rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau có thể là bệnh hoặc rối loạn do hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh gây ra hoặc gắn liền với hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị bệnh lý tau như bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn được chọn lựa từ nhóm gồm: bệnh Alzheimer (AD), bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị AD. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này là dùng cho việc điều trị rối loạn hoặc bệnh gắn liền với Tau mà được biểu hiện ở sự sút kém hoặc mất chức năng nhận thức như khả năng lập luận, khả năng phán đoán tình huống, khả năng nhớ, khả năng tiếp thu kiến thức, hoặc khả năng xác định đường di chuyển đặc biệt. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm này là để sử dụng trong phương pháp điều trị một bệnh trong số các bệnh được liệt kê trên đây (ví dụ, bệnh lý tau như AD) bao gồm việc cho cá thể có bệnh như vậy dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm. Theo một

phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu phụ thêm, ví dụ, như được mô tả dưới đây.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm này là dùng để làm giảm các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được không được phosphoryl hóa, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức). Ví dụ, có thể quan sát thấy hiện tượng giảm protein Tau như vậy trong não (ví dụ, trong vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã) hoặc trong dịch não-tủy của cá thể. Theo một số phương án, dược phẩm này là dùng để làm giảm mức sợi xoắn ốc theo cặp. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm này là để sử dụng trong phương pháp làm giảm các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) ở cá thể bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm để làm giảm các mức protein Tau. "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây là động vật có vú, tốt hơn, nếu là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau. Rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau mà có thể được điều trị theo các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các bệnh hoặc rối loạn do hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh gây ra hoặc gắn liền với hiện tượng hình thành các đám rối sợi thần kinh hoặc các sợi mạng thần kinh. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh lý tau như bệnh lý tau thoái hóa thần kinh. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn lựa từ nhóm gồm: bệnh Alzheimer, bệnh Creutzfeldt-Jacob, Bệnh sa sút trí tuệ do chấn động não, Hội chứng Down, bệnh Gerstmann-Sträussler-Scheinker, viêm cơ thể vùi, bệnh mạch máu não do dạng tinh bột và protein prion, tổn thương não do chấn thương, phức hệ bệnh xơ cứng cột bên teo cơ/hội chứng Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam, bệnh tế bào thần kinh vận động có đám rối sợi thần kinh không phải kiểu đảo Guam, bệnh sa sút trí tuệ có hạt ưa bạc, thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh vôi hóa đám rối sợi thần kinh phân tán, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương có hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Hallervorden-Spatz, teo đa hệ thống, bệnh Niemann-Pick

loại C, thoái hóa tế bào thần kinh cầu nhạt-mái cầu-chất đen, bệnh Pick, tăng sinh thần kinh đệm dưới vỏ não tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, Viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, Bệnh sa sút trí tuệ chỉ do đám rối, Hội chứng Parkinson sau viêm não, và Loạn dưỡng trương lực cơ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh Alzheimer (AD). Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau mà được biểu hiện ở sự sút kém hoặc mất chức năng nhận thức như khả năng lập luận, khả năng phán đoán tình huống, khả năng nhớ, khả năng tiếp thu kiến thức, hoặc khả năng xác định đường di chuyển đặc biệt. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể, có một chứng bệnh trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trên đây, dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng Tau. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu phụ thêm, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể có một bệnh trong số các bệnh được mô tả trong bản mô tả này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng Tau. Theo một phương án như vậy, phương pháp này còn bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một chất trị liệu phụ thêm, như được mô tả dưới đây. "Cá thể" theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể là con người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm các mức protein Tau (ví dụ, Tau tổng, Tau tổng tan được, Tau tan được được phosphoryl hóa, Tau tổng không tan, Tau không tan được phosphoryl hóa, Tau được phosphoryl hóa quá mức, hoặc các sợi xoắn ốc theo cặp chứa Tau được phosphoryl hóa quá mức) ở cá thể. Ví dụ, có thể quan sát thấy hiện tượng giảm mức protein Tau như vậy trong não (ví dụ, vỏ não và/hoặc vùng hồi hải mã) hoặc dịch não-tủy của cá thể. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức sợi xoắn ốc theo cặp. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của kháng thể kháng Tau để làm giảm các mức protein Tau. Theo một số phương án, "cá thể" là con người.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm số triệu chứng hoặc mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều

triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để làm giảm số triệu chứng hoặc mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Theo một phương án cụ thể, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là sự sút kém về nhận thức. Theo một phương án cụ thể, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là sự sút kém về khả năng tiếp thu kiến thức và/hoặc trí nhớ. Theo một phương án cụ thể, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là hiện tượng mất trí nhớ dài hạn. Theo một phương án cụ thể, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là bệnh sa sút trí tuệ. Theo một số phương án, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là lú lẫn, tính dễ cáu, sự hung hãn, tâm trạng thất thường, hoặc sự sút kém ngôn ngữ. Theo một số phương án, triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau là sự sút kém hoặc mất một hoặc nhiều chức năng nhận thức như khả năng lập luận, khả năng phán đoán tình huống, khả năng nhớ, và/hoặc khả năng tiếp thu kiến thức. Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc cho cá thể (ví dụ, cá thể thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau) dùng lượng (ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu) của kháng thể kháng Tau.

Theo các khía cạnh cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp giữ lại hoặc làm tăng khả năng nhớ nhận thức, hoặc làm chậm hiện tượng mất trí nhớ gắn liền với rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để giữ lại hoặc làm tăng khả năng nhớ nhận thức hoặc làm chậm hiện tượng mất trí nhớ gắn liền với rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc cho cá thể (ví dụ, cá thể thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của hiện tượng mất trí nhớ hoặc giảm khả năng nhớ) dùng lượng (ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu) của kháng thể kháng Tau.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm tốc độ tiến triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để làm giảm tốc độ tiến triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao

gồm việc cho cá thể (ví dụ, cá thể thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau) dùng lượng (ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu) của kháng thể kháng Tau.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp phòng ngừa sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để phòng ngừa sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc cho cá thể (ví dụ, cá thể có nguy cơ về rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau) dùng lượng (ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu) của kháng thể kháng Tau.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp trì hoãn sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau; hoặc kháng thể kháng Tau hoặc dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Tau dùng để trì hoãn sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau (như chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, AD). Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc cho cá thể (ví dụ, cá thể thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh gắn liền với protein Tau) dùng lượng (ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu) của kháng thể kháng Tau.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trị liệu trên đây. Theo một số phương án, dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Theo một phương án khác, dạng dược phẩm bao gồm kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này và ít nhất một chất trị liệu phụ thêm, ví dụ, như được mô tả dưới đây. Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng chỉ một mình hoặc ở dạng kết hợp với các chất khác trong liệu pháp. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời với ít nhất một chất trị liệu phụ thêm.

Ví dụ, có thể cho dùng chế phẩm theo sáng chế ở dạng kết hợp với các chế phẩm khác bao gồm chất trị liệu phụ thêm, như một hợp chất hoặc chất có hoạt tính về mặt sinh học như, ví dụ, một hợp chất đã biết được sử dụng trong phương thuốc của các bệnh lý tau và/hoặc của các bệnh thoái hóa dạng tinh bột, nhóm gồm các bệnh và rối loạn gắn liền với dạng

tinh bột hoặc protein giống dạng tinh bột như protein dạng tinh bột β liên can đến bệnh Alzheimer.

Nhìn chung, hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học khác có thể bao gồm chất tăng cường dẫn truyền tế bào thần kinh, thuốc trị liệu tâm lý, các chất ức chế axetylcholin esteraza, chất chẹn kênh canxi, các amin có nguồn gốc sinh vật, thuốc an thần benzodiazepin, chất tăng cường quá trình tổng hợp, dự trữ hoặc giải phóng axetylcholin, chất chủ vận thụ thể axetylcholin sau khớp thần kinh, các chất ức chế monoamin oxidaza-A hoặc monoamin oxidaza–B, chất đối kháng thụ thể glutamat N-metyl-D-aspartat, thuốc chống viêm không steroit, chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể tác động kiểu serotonin, hoặc các chất trị liệu khác. Cụ thể là, hợp chất hoặc chất có hoạt tính về mặt sinh học có thể bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn lựa từ các hợp chất chống lại sự căng thẳng oxy hóa, các hợp chất chống tự hủy tế bào, chất tạo chelat kim loại, các chất ức chế của quá trình sửa chữa ADN như pirenzepine và các sản phẩm chuyển hóa, axit 3- amin-1-propansulfonic (3APS), 1,3-propandisulfonat (1,3PDS), chất hoạt hóa secretaza, chất ức chế beta-secretaza và chất ức chế gamma-secretaza, các protein tau, các kháng thể kháng Tau (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể được bộc lộ trong tài liệu: WO2012049570, WO2014028777, WO2014165271, WO2014100600, WO2015200806, US8980270, và US8980271), chất dẫn truyền thần kinh, chất phá vỡ tấm beta, phân tử chống viêm, "thuốc chống rối loạn tâm thần không điển hình" như, ví dụ, clozapine, ziprasidone, risperidone, aripiprazole hoặc olanzapine hoặc các chất ức chế cholinesteraza (ChEI) như tacrine, rivastigmine, donepezil, và/hoặc galantamine và các loại thuốc khác và các chất bổ sung dinh dưỡng như, ví dụ, vitamin B 12, xystein, tiền chất của axetylcholin, lexitin, cholin, Bạch quả, axetyl-L-carnitin, idebenone, propentofylline, hoặc dẫn xuất xantin, cùng với peptit liên kết theo sáng chế bao gồm cả các kháng thể, đặc biệt là các kháng thể đơn dòng và các đoạn có hoạt tính của chúng, và, tùy ý, chất mang và/hoặc chất pha loãng và/hoặc tá dược dược dụng và các hướng dẫn đối với việc điều trị bệnh.

Theo một số phương án, có thể cho dùng kháng thể theo sáng chế ở dạng kết hợp với thuốc thần kinh. Các thuốc thần kinh như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể hoặc phân tử liên kết khác (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phân tử nhỏ, peptit, aptamer, hoặc chất kết dính protein khác) mà cụ thể là liên kết vào một đích được chọn lựa từ: beta secretaza, presenilin, protein tiền chất dạng tinh bột hoặc các phần của nó, peptit dạng tinh bột beta hoặc các oligome hoặc các sợi nhỏ của nó, thụ thể chết 6 (death receptor

6-DR6), thụ thể dùng cho sản phẩm cuối cùng của quá trình glycat hóa bền vững (receptor for advanced glycation endproduct-RAGE), parkin, và huntingtin; chất đối kháng thụ thể NMDA (tức là, memantine), chất làm tiêu tan monoamin (tức là, tetrabenazine); ergoloit mesylat; chất chống hội chứng Parkinson chống tác động kiểu cholin (tức là, procyclidine, diphenhydramin, trihexylphenidyl, benztropin, biperiden và trihexyphenidyl); chất chống hội chứng Parkinson tác động kiểu dopamin (tức là, entacapone, selegiline, pramipexole, bromocriptine, rotigotine, selegiline, ropinirole, rasagiline, apomorphine, carbidopa, levodopa, pergolide, tolcapone và amantadin); tetrabenazine; chất chống viêm (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống viêm không steroit (tức là, indomethicin và các hợp chất khác được liệt kê trên đây); hormon (tức là, estrogen, progesteron và leuprolide); vitamin (tức là, folat và nicotinamit); dimebolin; homotaurin (tức là, axit 3-aminpropansulfonic; 3APS); chất điều biến hoạt tính thụ thể serotonin (tức là, xaliproden); interferon, và glucocorticoit hoặc corticosteroit. Thuật ngữ "corticosteroit" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fluticason (bao gồm cả fluticason propionat (FP)), beclometason, budesonit, ciclesonide, mometason, flunisolide, betametason và triamcinolone. "Corticosteroit dạng hít" có nghĩa là corticosteroit mà thích hợp cho phương pháp phân phối bằng dạng hít. Các corticosteroit dạng hít làm ví dụ là fluticason, beclometason dipropionat, budesonide, mometason furoat, ciclesonide, flunisolide, và triamcinolone acetonide.

Theo một số phương án, có thể cho dùng một hoặc nhiều kháng thể kháng dạng tinh bột beta (kháng Abeta) với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các kháng thể kháng Abeta như vậy bao gồm crenezumab, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, gantenerumab, và BAN-2401 (Biogen, Eisai Co., Ltd.). Theo một số phương án, có thể cho dùng một hoặc nhiều chất ức chế quá trình kết tụ dạng tinh bột beta với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Các chất ức chế quá trình kết tụ dạng tinh bột beta làm ví dụ không giới hạn bao gồm ELND-005 (còn được gọi là AZD-103 hoặc scyllo-inositol), tramiprosate, và PTI-80 (Exebryl-1®; ProteoTech). Theo một số phương án, có thể cho dùng một hoặc nhiều chất ức chế BACE với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các chất ức chế BACE như vậy bao gồm E-2609 (Biogen, Eisai Co., Ltd.), AZD3293 (còn được gọi là LY3314814; AstraZeneca, Eli Lilly & Co.), MK-8931 (verubecestat), và JNJ-54861911 (Janssen, Shionogi Pharma). Theo một số phương án, có thể cho dùng một hoặc nhiều chất

ức chế Tau với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các chất ức chế Tau như vậy bao gồm metylthioninium, LMTX (còn được gọi là leuco-metylthioninium hoặc Trx-0237; TauRx Therapeutics Ltd.), Rember™ (phẩm xanh lam metylen hoặc metylthioninium clorua [MTC]; Trx-0014; TauRx Therapeutics Ltd), PBT2 (Prana Biotechnology), và PTI-51-CH3 (TauPro™; ProteoTech). Theo một số phương án, có thể cho dùng một hoặc nhiều kháng thể kháng Tau khác với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các kháng thể như vậy kháng Tau khác bao gồm BMS-986168 (Bristol-Myers Squibb) và C2N-8E12 (AbbVie, C2N Diagnotics, LLC). Theo một số phương án, có thể cho dùng chất ức chế gấp cuộn sai tổng thể, như NPT088 (NeuroPhage Pharmaceuticals), với kháng thể kháng Tau được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm niaxin hoặc memantine cùng với kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được làm giống như của người theo sáng chế bao gồm cả các kháng thể, đặc biệt là các kháng thể đơn dòng và các đoạn có hoạt tính của chúng, và, tùy ý, chất mang và/hoặc chất pha loãng và/hoặc tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, các chế phẩm được đề xuất mà bao gồm "thuốc chống rối loạn tâm thần không điển hình" như, ví dụ, clozapine, ziprasidone, risperidone, aripiprazole hoặc olanzapine dùng cho việc điều trị các triệu chứng loạn tâm thần âm tính và dương tính bao gồm cả ảo giác, hoang tưởng, rối loạn tư duy (được biểu hiện bằng sự thiếu mạch lạc, tư duy lạc đề, tư duy tản mạn rõ rệt), và hành vi hỗn loạn hoặc kỳ quặc, cũng như chứng mất khoái cảm, chứng biểu hiện cảm xúc buồn tẻ, tính lãnh đạm, và chứng xa lánh xã hội, cùng với kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được làm giống như của người theo sáng chế hoặc các đoạn có hoạt tính của nó, và, tùy ý, chất mang và/hoặc chất pha loãng và/hoặc tá dược dược dụng.

Các hợp chất khác mà có thể được sử dụng một cách phù hợp trong các chế phẩm ngoài kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được làm giống như của người theo sáng chế ra, là những loại được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu: WO 2004/058258 (đặc biệt là xem các trang 16 và 17) bao gồm cả các đích thuốc trị liệu (trang 36-39), axit alkansulfonic và axit alkanolsulfuric (các trang 39-51), các chất ức chế cholinesteraza (các trang 51-56), chất đối kháng thụ thể NMDA (các trang 56-58), các estrogen (các trang 58-59), các thuốc chống viêm không steroit (các trang 60-61), chất chống oxy hóa (các trang 61-62), các chất chủ vận thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom (peroxisome proliferator-

activated receptor-PPAR) (các trang 63-67), chất hạ thấp cholesterol (các trang 68-75); các chất ức chế dạng tinh bột (các trang 75-77), các chất ức chế quá trình hình thành dạng tinh bột (các trang 77-78), chất tạo chelat kim loại (các trang 78-79), thuốc chống loạn tâm thần và chất chống trầm cảm (các trang 80-82), các chất bổ sung dinh dưỡng (các trang 83-89) và các hợp chất làm tăng độ khả dụng của các chất có hoạt tính về mặt sinh học trong não (xem các trang 89-93) và các tiền dược chất (các trang 93 và 94), tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, nhưng đặc biệt là các hợp chất được đề cập ở các trang được thể hiện trên đây.

Các liệu pháp kết hợp như vậy được nêu trên đây bao quát phương thức cho dùng kết hợp (trong đó hai chất trị liệu trở lên được lấy vào trong cùng một dạng chế phẩm hoặc trong các dạng chế phẩm tách biệt), và phương thức cho dùng tách biệt, trong trường hợp này, phương thức cho dùng kháng thể theo sáng chế có thể diễn ra trước, một cách đồng thời, và/hoặc sau, phương thức cho dùng chất hoặc các chất trị liệu phụ thêm. Theo một số phương án, phương thức cho dùng kháng thể kháng Tau và phương thức cho dùng chất trị liệu phụ thêm diễn ra cách nhau trong khoảng chừng một tháng, hoặc trong khoảng chừng một, hai hoặc ba tuần, hoặc trong khoảng chừng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu ngày.

Có thể cho dùng kháng thể theo sáng chế (và chất trị liệu bổ sung bất kỳ) bằng phương tiện thích hợp bất kỳ, bao gồm cả ngoài đường tiêu hóa, trong phổi, và trong mũi, và, nếu mong muốn cho việc điều trị khu trú, cho dùng trong thương tổn. Các phương pháp tiêm truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm phương thức dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da. Việc cho dùng theo liều lượng có thể là qua một đường dùng thích hợp bất kỳ, ví dụ, bằng cách tiêm, như tiêm trong tĩnh mạch hoặc dưới da, tùy thuộc một phần vào việc dùng thuốc là thời gian ngắn hoặc liên tục trong khoảng thời gian dài. Nhiều lịch biểu dùng thuốc khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc dùng đơn liều hoặc đa liều vào các thời điểm khác nhau, việc dùng liều mạnh, và truyền theo xung được dự liệu trong bản mô tả này.

Các kháng thể theo sáng chế thường được bào chế, được cho dùng theo liều lượng và được cho dùng theo một phương thức nhất quán với tiêu chuẩn thực hành y khoa tốt. Các yếu tố để cân nhắc trong bối cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân riêng biệt, nguyên nhân của rối loạn, vị trí phân phối chất điều trị, phương pháp dùng thuốc, lịch biểu dùng thuốc, và các yếu tố khác mà những người thực hành y khoa đã biết. Kháng thể này không cần phải,

nhưng là được tùy ý bào chế với một hoặc nhiều chất hiện được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn đang được xem xét. Lượng hữu hiệu của các chất khác như vậy phụ thuộc vào lượng của kháng thể có mặt trong dạng chế phẩm, loại rối loạn hoặc điều trị, và các yếu tố khác được bàn luận trên đây. Nhìn chung, các chất này được sử dụng trong cùng một số liều lượng và bằng các đường dùng thuốc như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc khoảng từ 1 đến 99% liều lượng được mô tả trong bản mô tả này, hoặc với liều lượng bất kỳ và bằng đường dùng bất kỳ mà được xác định là thích hợp theo kinh nghiệm/theo lâm sàng học.

Đối với việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, liều lượng thích hợp của kháng thể theo sáng chế (khi được sử dụng chỉ một mình hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung khác) sẽ phụ thuộc vào loại bệnh cần được điều trị, loại kháng thể, mức độ trầm trọng và tiến trình của bệnh, cho dù là kháng thể được cho dùng vì mục đích phòng ngừa hoặc mục đích trị liệu, liệu pháp trước đó, tiền sử lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng đối với kháng thể, và sự thận trọng của bác sĩ điều trị. Cho bệnh nhân dùng kháng thể này theo cách thích hợp trong một lần điều trị hoặc trong nhiều lần điều trị khác nhau. Tùy thuộc vào loại và mức độ trầm trọng của bệnh, khoảng 1μg/kg đến 15mg/kg (ví dụ, 0,1mg/kg-10mg/kg) của kháng thể có thể là liều lượng ứng viên ban đầu cho phương thức cho bệnh nhân dùng, cho dù là, ví dụ, bằng một lần cho dùng hoặc nhiều lần cho dùng tách biệt, hoặc bằng cách tiêm truyền liên tục. Một liều dùng hằng ngày tiêu biểu có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1μg/kg đến 100mg/kg hoặc lớn hơn, tùy thuộc vào các yếu tố được đề cập trên đây. Đối với phương thức cho dùng lặp lại trong vài ngày hoặc lâu hơn, tùy thuộc vào điều kiện, việc điều trị thường sẽ được duy trì cho đến khi hiện tượng ức chế mong muốn đối với các triệu chứng bệnh xảy ra. Một liều lượng làm ví dụ của kháng thể thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,05mg/kg đến khoảng 10mg/kg. Vì vậy, có thể cho bệnh nhân dùng một hoặc nhiều liều lượng là khoảng 0,5mg/kg, 2,0mg/kg, 4,0mg/kg hoặc 10mg/kg (hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng). Các liều lượng như vậy có thể được cho dùng theo kiểu ngắt quãng, ví dụ, mỗi tuần một lần hoặc ba tuần một lần (ví dụ, sao cho bệnh nhân tiếp nhận từ khoảng hai đến khoảng hai mươi, hoặc, ví dụ khoảng sáu liều lượng của kháng thể). Có thể cho dùng liều nạp ban đầu cao hơn, sau đó là một hoặc nhiều liều lượng thấp hơn. Tuy nhiên, các chế độ liều dùng khác có thể là hữu ích. Sự tiến triển của liệu pháp này được theo dõi một cách dễ dàng bằng các kỹ thuật và các thử nghiệm thông thường.

Cần phải hiểu rằng phương pháp trị liệu hoặc dạng chế phẩm bất kỳ trong số các phương

pháp trị liệu hoặc dạng chế phẩm trên đây có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thể tiếp hợp miễn dịch theo sáng chế thay cho hoặc bổ sung cho kháng thể kháng Tau.

Các vật dụng do sản xuất

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, vật dụng do sản xuất chứa các chất liệu hữu ích cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn được mô tả trên đây được đề xuất. Vật dụng do sản xuất bao gồm vật chứa và nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng trên hoặc gắn liền với vật chứa. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ, bơm tiêm, túi chứa dung dịch tiêm tĩnh mạch, v.v. Các vật chứa có thể được tạo ra từ một loạt chất liệu như thủy tinh hoặc chất dẻo. Vật chứa chứa đựng chế phẩm mà ở dạng chỉ một mình hoặc được kết hợp với một chế phẩm khác hữu hiệu cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán tình trạng bệnh và có thể có cổng tiếp cận vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi chứa dung dịch tiêm trong tĩnh mạch hoặc lọ có nút chặn có thể đâm xuyên được bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong chế phẩm là kháng thể theo sáng chế. Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng chế phẩm được sử dụng cho việc điều trị tình trạng được chọn. Hơn nữa, vật dụng do sản xuất có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất có chế phẩm được chứa trong đó, trong đó chế phẩm này bao gồm kháng thể theo sáng chế; và (b) vật chứa thứ hai có chế phẩm được chứa trong đó, trong đó chế phẩm này bao gồm một chất gây độc tế bào khác nữa hoặc chất trị liệu khác nữa. Vật dụng do sản xuất theo phương án này của sáng chế có thể còn bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng các chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị một tình trạng cụ thể. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vật dụng do sản xuất có thể còn bao gồm vật chứa thứ hai (hoặc thứ ba) chứa dung dịch đệm dược dụng, như nước kìm hãm vi khuẩn dùng để tiêm (bacteriostatic water for injection-BWFI), dung dịch muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Vật dụng do sản xuất còn có thể bao gồm cả các vật liệu khác thích hợp theo quan điểm thương mại và người sử dụng, bao gồm cả các dung dịch đệm khác, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm và bơm tiêm.

Cần phải hiểu rằng vật dụng do sản xuất bất kỳ trong số các vật dụng do sản xuất trên đây có thể bao gồm thể tiếp hợp miễn dịch theo sáng chế thay cho hoặc bổ sung cho kháng thể kháng Tau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là các ví dụ về các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế. Cần phải hiểu

rằng các phương án khác nhau khác có thể được thực hiện, giả định rằng phần mô tả tổng quát được đề xuất trên đây.

Ví dụ 1: Tạo ra Tau dùng cho quá trình gây miễn dịch

Tạo ra Tau dạng monome tái tổ hợp

Cấu trúc Tau tái tổ hợp của người, dạng đồng đẳng 2N4R (các axit amin 2-441), được dung hợp vào thẻ His đầu tận cùng N để tạo thuận lợi cho quá trình tinh chế và quá trình xác định đặc điểm. Ví dụ, xem Hình 15. Cấu trúc dung hợp được tạo dòng thuần vào vật truyền pET52b (Novagen) và được biểu hiện ở *E. coli*. Các tế bào được thu hoạch và được phân giải trong điều kiện làm biến tính bằng cách sử dụng guanidinium clorua 7M qua đêm ở 4°C trong khi vẫn khuấy. Mảnh vỡ tế bào được tạo viên kết ở mức 40.000 vòng/phút trong 1 giờ. Protein được gắn thẻ His tái tổ hợp được phân lập bằng sắc ký ái lực niken (nhựa ái lực Ni Sepharose excel, GE Healthcare Life Sciences) sau đó là sắc ký đào thải theo kích cỡ (nhựa Superdex 200, GE Healthcare Life Sciences) trong điều kiện làm biến tính. Guanidinium clorua được loại bỏ bằng cách thẩm tách protein đã được thu hồi vào MES 20mM, NaCl 50mM, và TCEP 1mM ở độ pH 6,8. Kế tiếp, thẻ His được loại bỏ bằng cách sử dụng proteaza TEV, sau đó là quá trình tinh chế cuối cùng bằng cách sử dụng sắc ký trao đổi cation (cột Mono S, GE Healthcare Life Sciences) để loại bỏ thẻ His được phân cắt. Dung dịch đệm tinh chế chứa Triton x-114 0,1% (thể tích/thể tích) để loại bỏ nội độc tố. Protein được tinh chế được trao đổi vào PBS có TCEP 1mM. Độ tinh khiết và trạng thái monome được phân tích bằng SDS-PAGE và SEC-MALLS. Độ đồng nhất được xác nhận bằng phép đo phổ khối. Nồng độ protein được xác định bằng quá trình hấp thụ UV ở mức 280nm. Sản phẩm cuối cùng này là không có nội độc tố (<0,5 EU/mg), như được xác định bằng thử nghiệm Sản phẩm phân giải Tế bào Máu Sam Động (Limulus Amebocyte Lysate-LAL).

Tạo ra Tau được phosphoryl hóa

Tau được phosphoryl hóa được tạo ra bằng cách sử dụng cấu trúc Tau 2-441 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây. Cấu trúc protein được phosphoryl hóa bằng cách sử dụng kinaza PKA 0,5µM (Life Technologies), chất này phosphoryl hóa serin 409, trong số các gốc khác. Hỗn hợp phản ứng được ủ với ATP 1mM, $MgCl_2$ 5mM, ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Quá trình phosphoryl hóa được xác nhận bằng phép đo phổ khối. Sắc ký đào thải theo kích cỡ (Superdex 75, GE Healthcare Life Sciences) được sử dụng để loại bỏ kinaza. Độ tinh khiết, trạng thái monome, và mức nội độc tố của

chế phẩm protein được phosphoryl hóa được phân tích về cơ bản như được mô tả trên đây.

Quá trình oligome hóa in vitro của Tau dạng monome

Tau dạng oligome được tạo ra bằng cách sử dụng cấu trúc Tau dạng monome 2-441. Protein dạng monome trước tiên được trao đổi vào axit N,N-Bis(2-hydroxyetyl)-2-aminetansulfonic 20mM (BES), NaCl 25mM, độ pH 7,4, sau đó là quá trình oligome hóa bằng cách sử dụng axit arachidonic 75µM (Cayman Chemicals) và 18kDa Heparin (Sigma Aldrich), ở nồng độ đẳng mol với protein ở 37°C trong 3 ngày. Quá trình oligome hóa được xác nhận bằng thử nghiệm huỳnh quang thioflavin T, tán xạ ánh sáng động học (dynamic light scattering-DLS), và sắc ký đào thải theo kích cỡ phân tích. Trong một số trường hợp, Tau dạng oligome được gọi là "oligoTau."

Ví dụ 2: Tạo ra các kháng thể kháng Tau

Các phương pháp

Tạo ra các khối tế bào lai

Các con chuột C57BL/6JOlaHsd (C57BL/6) và BALB/c OlaHsd (Balb/c) cái loại hoang dại (Harlan, Mỹ) được tiếp nhận ở thời điểm 9 tuần tuổi. Các con chuột khuyết thiếu Tau (B6,129-Mapttm1Hnd/J; The Jackson Laboratory, Mỹ) được tiếp nhận ở thời điểm 6 và 9 tuần tuổi. Các lần chủng ngừa được bắt đầu ở 12 đến 15 tuần tuổi. Các con chuột được chủng ngừa bằng Tau được oligome hóa của người. Trước khi chủng ngừa, oligoTau được trộn với một chất phụ trợ trong số hai chất phụ trợ được sử dụng trong nghiên cứu này, Hệ thống Chất phụ trợ Ribi (Ribi; Sigma-Aldrich, Thụy Sĩ) ở mức 50% thể tích/thể tích, hoặc dạng kết hợp của ADN tổng hợp có dải đơn oligodeoxynucleotit CpG (CpG; Microsynth, Thụy Sĩ) và nhôm hydroxit (Al; Brenntag, Thụy Sĩ). Ribi là nhũ tương dầu trong nước squalen 2% chứa monophosphoryl lipit A (được phân lập từ *Salmonella minnesota*) và trehaloza dicorynomycolat tổng hợp (được phân lập từ yếu tố thừng của *Tubercle bacillus*) trong dầu squalen, Tween-80 0,2%, và nước.

Các con chuột được chủng ngừa bằng phương pháp tiêm dưới da (s.c.), ngoại trừ các nhóm D và G, nhóm này tiếp nhận dạng kết hợp của các phương thức cho dùng trong màng bụng (i.p.) và khớp cổ chân. Các con chuột trong nhóm D được cho dùng 50µg oligoTau i.p. và 10µg oligoTau ở dạng tiêm khớp cổ chân. Các con chuột trong nhóm G được cho dùng 8µg oligoTau i.p. và 2µg oligoTau ở dạng tiêm khớp cổ chân. Xem Bảng 2.

Đối với các dạng chủng ngừa chứa CpG và Al (CpG/Al) trong vai trò là chất phụ trợ, mỗi

mũi tiêm là 200µl chứa 60µg (30nmol) CpG, 1mg Al, và 50µg oligoTau. Đối với tất cả các nhóm nghiên cứu, các con chuột được tiêm vào ngày 0, 14, 35, và 56. Ngoài ra, các con chuột được sử dụng cho quá trình dung hợp u tủy (Nanotools, Đức) được chủng ngừa bằng ba lần tiêm nhắc lại hằng ngày oligoTau (50µg cho mỗi lần tiêm i.p.) mà không bổ sung chất phụ trợ.

Bảng 2. Các con chuột và quy trình chủng ngừa

Nhóm nghiên cứu	Chủng chuột	Tổng liều lượng oligoTau (µg/lần tiêm)	Chất phụ trợ	Đường chủng ngừa
A	C57BL/6	50	CpG/Al	s.c.
B	C57BL/6	50	Ribi	s.c.
C	Balb/c	50	CpG/Al	s.c.
D	Balb/c	60	CpG/Al	khớp cổ chân+i.p.
E	Balb/c	5	CpG/Al	s.c.
F	Balb/c	50	Ribi	s.c.
G	Khuyết thiếu Tau	10	Ribi	khớp cổ chân+i.p.

Các con chuột được lấy máu và được làm chết một ngày sau lần tiêm sau cùng của ba lần tiêm nhắc lại, và các bạch cầu đơn nhân lách được dung hợp với các tế bào u tủy để tạo ra các khối tế bào lai sản xuất kháng thể.

Chọn lựa các khối tế bào lai dùng cho quá trình tái tạo dòng thuần

Đối với các quá trình dung hợp, các con chuột được chia thành ba nhóm, trong tổng số là 10 lần dung hợp (2 lần dung hợp trong một nhóm, bốn lần dung hợp trong nhóm thứ hai, và bốn lần dung hợp trong nhóm thứ ba), tạo ra 299 khối tế bào lai. Các khối tế bào lai có thể sống được được nuôi cấy bằng cách sử dụng môi trường chọn lựa chứa huyết thanh, và sau đó, các khối tế bào lai tốt nhất được chọn lựa cho quá trình tái tạo dòng thuần, bằng cách sử dụng các thử nghiệm ELISA dùng cho Tau có chiều dài đầy đủ của người và quá

trình liên kết oligoTau như được mô tả dưới đây. Sau đó, sau khi pha loãng giới hạn, các khối tế bào lai cuối cùng được nuôi cấy trong môi trường không có huyết thanh và các môi trường được thu gom từ các khuẩn lạc ổn định dùng cho quá trình chọn lựa và sàng lọc kháng thể.

Các thử nghiệm sàng lọc ELISA

Các dịch nổi ở trên không có huyết thanh được thu hoạch từ các khối tế bào lai ổn định. Sau đó, các dịch nổi ở trên chứa các kháng thể đang được quan tâm được sàng lọc bằng các thử nghiệm ELISA để xác định đặc tính các thuộc tính kháng thể và chọn lựa các kháng thể dùng để phát triển thêm. Các thử nghiệm ELISA được sử dụng để xác định thuộc tính sau: khả năng liên kết vào Tau có chiều dài đầy đủ của người (flTau; SignalChem, Canada), khả năng liên kết vào flTau được phosphoryl hóa quá mức (Genentech, Mỹ), khả năng liên kết vào chế phẩm dạng oligome so với chế phẩm dạng monome của flTau, và khả năng liên kết vào (các) epitop kháng thể Tau nhất định. Nói một cách vắn gọn, các đĩa MaxiSorp ELISA 96 lỗ (Nunc, Đan Mạch) được phủ bằng một đích trong số các đích như được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Các đích được sử dụng cho các thử nghiệm sàng lọc ELISA.

Thử nghiệm	Kiểu thiết lập ELISA	Đích
Khả năng liên kết vào flTau	ELISA trực tiếp	Tau có chiều dài đầy đủ của người (flTau) được phủ ở mức 1µg/ml
Khả năng liên kết vào pTau	ELISA trực tiếp	Tau có chiều dài đầy đủ của người được phosphoryl hóa *in vitro* bằng cách sử dụng 4 kinaza (GSK3β, Cdk5, PKA, và CK1δ; pTau hoặc Tau được phosphoryl hóa quá mức) được tinh chế và được phủ ở mức 1µg/ml
Lập bản đồ epitop	ELISA trực tiếp	Các peptit 15-mer được biotin hóa trải dài qua 441 axit amin (aa) của Tau của người với độ lệch 9 aa và chồng lấn 6 aa được phủ ở mức 10µg/ml trên đĩa streptavidin 96 lỗ
Khả năng liên kết vào oligoTau	ELISA bắt	flTau dạng monome và dạng oligome được biotin hóa thẻ AVI được bắt trong dung dịch bằng các kháng thể bất động kháng IgG đang được kiểm tra

Việc phủ được thực hiện qua đêm trong dung dịch muối được đệm phosphat (PBS) ở 4°C. Các đĩa được rửa một cách kỹ lưỡng bằng Tween-20 0,05%/PBS và sau đó, được phong bế bằng 1% albumin huyết thanh bò (BSA) trong Tween-20 0,05%/PBS trong 1 giờ ở 37°C. Sau đó, kháng thể được chứa trong dịch nổi ở trên của khối tế bào lai được bổ sung ở các mức pha loãng được chỉ định, và được ủ trong 2 giờ ở 37°C, sau đó các đĩa được rửa như được mô tả trên đây.

Đối với ELISA trực tiếp, kháng thể thứ cấp IgG kháng kháng thể của chuột được tiếp hợp AP (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Vương quốc Anh) được bổ sung ở mức pha loãng 1/6000 trong Tween-20 0,05%/PBS trong 2 giờ ở 37°C. Sau lần rửa cuối cùng, các đĩa được ủ với dung dịch chất nền phosphataza p-nitrophenyl phosphat dinatri hexahydrat (pNPP; Sigma-Aldrich, Thụy Sĩ), và được đọc ở 405nm bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa ELISA (Tecan, Thụy Sĩ). Các kết quả được biểu hiện ở dạng mật độ quang học (O.D.).

Đối với ELISA bắt monoTau và oligoTau, các kháng thể được chứa trong các dịch nổi ở trên của khối tế bào lai vô trùng không có huyết thanh được làm bất động trên đĩa được phủ kháng thể kháng IgG ở mức pha loãng 500 lần, sau đó là quá trình ủ oligoTau hoặc monoTau, cả hai với quá trình biotin hóa đặc hiệu với vị trí thông qua thẻ AVI. Các quá trình ủ đích bắt đầu ở mức 5µg/ml và sau đó, được pha loãng 8 lần hoặc 16 lần. Streptavidin-HRP và chất nền ABTS được sử dụng cho quá trình định lượng tín hiệu trong thiết bị đọc đĩa (Tecan, Thụy Sĩ). Các kết quả được biểu hiện ở dạng O.D.

Các số ước lượng về ái lực

Ái lực của các kháng thể không được tinh chế trong các dịch nổi ở trên của khối tế bào lai không có huyết thanh được ước tính bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt bằng cách sử dụng công cụ Biacore T-100 (GE Healthcare, Vương quốc Anh). Các kháng thể được làm bất động lên trên chip thiết bị cảm biến sinh học kháng IgG, và flTau (SignalChem, Canada) được sử dụng làm chất phân tích đích. Phép phân tích động học được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình vẽ theo điểm Langmuir 1:1.

Các thử nghiệm thấm tách phương Tây và SDS-PAGE

Khả năng liên kết của các kháng thể panTau đã được chọn lựa vào Tau trong não của người được kiểm tra trong phương pháp thấm tách phương Tây (WB) bằng cách sử dụng các sản phẩm phân giải não từ ba đối tượng cho mắc AD và hai đối tượng cho đối chứng không mắc AD trùng khớp về độ tuổi (Tissue Solutions, Vương quốc Anh). Các sản phẩm phân

giải được chế biến để thu được phần Tau tan được không có chất tẩy. Các sản phẩm phân giải đã được chế biến được nạp lên trên gel bis-tris 4-12% (Novex, Life Technologies, Thụy Sĩ) và được chuyển lên trên các màng Immobilon PVDF và được thấm tách bằng các kháng thể đang được kiểm tra và bằng kháng thể thứ cấp IRDye 800CW của dê kháng của chuột (Li-Cor, Mỹ).

Thử nghiệm ELISA có sử dụng các sản phẩm phân giải não của người

Để đánh giá khả năng liên kết của các kháng thể đã được chọn lựa vào Tau không được làm biến tính của người trong bệnh AD và các sản phẩm phân giải não đối chứng, các kháng thể từ các dịch nổi ở trên của khối tế bào lai, hoặc các kháng thể đối chứng dương và âm, được làm bất động trên đĩa 96 lỗ như được mô tả trên đây. Sau đó, Tau trong các sản phẩm phân giải não tan được của người từ đối tượng AD hoặc các đối tượng đối chứng trùng khớp về độ tuổi (400µg/ml protein; tất cả từ Tissue Solutions, Vương quốc Anh) được bắt và việc phát hiện được thực hiện bằng cách sử dụng kháng thể panTau đa dòng của thỏ (AbCam, Vương quốc Anh) sau đó là IgG-AP kháng kháng thể của thỏ đặc hiệu với đoạn Fc-γ (Jackson ImmunoResearch, Mỹ). Sản phẩm phân giải não từ chuột khuyết thiếu Tau được sử dụng làm đối chứng mẫu âm. Các đĩa được ủ với dung dịch chất nền phosphataza pNPP (Sigma-Aldrich), và được đọc ở 405nm bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa ELISA (Tecan, Thụy Sĩ). Các kết quả được biểu hiện ở dạng mật độ quang học (O.D.).

Giải trình tự các khối tế bào lai của kháng thể

Các sản phẩm phân giải của tế bào của khối tế bào lai được cung cấp cho Antitope (Antitope, Vương quốc Anh) dùng cho việc giải trình tự gen vùng biến đổi. Nói một cách vắn gọn, RT-PCR được thực hiện bằng cách sử dụng các lượng gộp đoạn mồi thoái biến dùng cho các trình tự tín hiệu của chuột cùng với các đoạn mồi vùng hằng định dùng cho mỗi chuỗi trong số chuỗi nặng biến đổi của IgG (VH), VH của IgM, chuỗi nhẹ biến đổi kappa của Ig (KVL) và chuỗi VL λ của Ig. ARN thông tin của vùng V của chuỗi nặng được khuếch đại bằng cách sử dụng một bộ gồm sáu lượng gộp đoạn mồi thoái biến (HA đến HF) đặc hiệu đối với các trình tự tín hiệu VH cùng với các đoạn mồi vùng hằng định đặc hiệu đối với IgG hoặc IgM. ARN thông tin của vùng V của chuỗi nhẹ được khuếch đại bằng cách sử dụng một bộ gồm tám lượng gộp đoạn mồi thoái biến đặc hiệu đối với trình tự tín hiệu, bảy dùng cho cụm κ (KA đến KG) và một dùng cho cụm λ (LA), cùng với các đoạn mồi vùng hằng định κ hoặc λ. Các sản phẩm PCR thu được từ quá trình khuếch đại thành công được tinh chế, được tạo dòng thuần vào vật truyền tạo dòng thuần 'TA' (pGEM-

T Easy, Promega), được biến nạp vào E.coli và các khuẩn lạc riêng biệt được giải trình tự. Các trình tự axit amin và nucleotit của các vùng VH và VL của kháng thể được xác định với các trình tự đối với 27 khối tế bào lai của kháng thể.

Kết quả

Chọn lựa các khối tế bào lai dùng cho quá trình tái tạo dòng thuần

Các khối tế bào lai mà được tạo ra từ mỗi vòng trong số ba vòng dung hợp, tổng số là 299 khối tế bào lai được tạo ra từ mười lần dung hợp, ban đầu được thử nghiệm về khả năng liên kết vào flTau, với các khối tế bào lai được chọn lựa được thử nghiệm thêm về khả năng liên kết vào pTau và Tau được oligome hóa. Mục đích là để chọn lựa các kháng thể mà liên kết tốt một cách ngang bằng vào Tau và vào Tau được cải biến sau dịch mã, như Tau được phosphoryl hóa hoặc Tau dạng oligome. Vì điều này, các thử nghiệm được chạy trên các khối tế bào lai để chọn lựa về các thuộc tính panTau tốt nhất. Để xác định vùng liên kết của kháng thể và epitop đặc hiệu của Tau, thì trước tiên, vùng liên kết này được xác định bằng cách sử dụng các đoạn Tau khác nhau và sau đó, thư viện gồm các peptit Tau chồng lấn 15-mer trải dài qua trình tự đầy đủ 441 axit amin (aa) của dạng đồng đẳng Tau dài nhất của người. Cố ý tránh nhóm gồm các kháng thể liên kết vào các vùng được xác định trước của Tau với mục đích tối đa hóa khả năng liên kết vào các dạng được cải biến sau dịch mã khác nhau của Tau và vào tất cả sáu dạng đồng đẳng Tau khác nhau của người có mặt ở người.

Ba loạt dung hợp nối tiếp đem lại quá trình tạo ra 133 khối tế bào lai ổn định đã được tạo dòng thuần mà được sàng lọc để có được các thuộc tính panTau tốt nhất. Dạng kết hợp của các thử nghiệm sàng lọc khác nhau được sử dụng để thu hẹp số khối tế bào lai của kháng thể có các thuộc tính được ưu tiên đối với kháng thể panTau. Đối với việc so sánh khả năng liên kết flTau và pTau, 90 khối tế bào lai được thử nghiệm với các kết quả của 24 khối tế bào lai được thể hiện trong Hình 1A-F. Khi mà lần sàng lọc ban đầu đã được thực hiện bằng cách sử dụng các đoạn Tau để tránh việc chọn lựa các kháng thể liên kết vào các vùng của Tau đã biết được là có mật độ cao của các gốc mà được phosphoryl hóa ở bệnh Alzheimer (AD) và các bệnh lý tau khác, hầu hết các kháng thể được kiểm tra đã liên kết vào cả flTau và pTau có các thuộc tính liên kết tương tự như được xác định bằng ELISA này.

Theo một số phương án, thích hợp là kháng thể panTau liên kết vào cả dạng monome và dạng oligome của Tau mà không có sự ưu tiên mạnh mẽ đối với dạng này hoặc dạng kia.

ELISA bắt được thiết lập để xác định xem liệu các kháng thể đã liên kết vào cả dạng monome và dạng oligome của flTau hay chưa. ELISA chạy theo chế độ bắt bảo tồn hình thể oligome của Tau được oligome hóa trước và trạng thái monome của monoTau tốt hơn khi chạy ở dạng ELISA trực tiếp với các đích được làm bất động lên trên đĩa ELISA.

Mỗi thử nghiệm được chạy bằng cách so sánh một cách trực tiếp khả năng liên kết của hai dạng của Tau vào tất cả 90 kháng thể được kiểm tra. Các kháng thể đã biết được là có khả năng liên kết ưu tiên vào một trong hai oligoTau hoặc không phân biệt giữa hai dạng của Tau được sử dụng làm đối chứng trong mỗi thử nghiệm. Các kết quả của 18 khối tế bào lai được thể hiện ở Hình 2A-E.

Việc lập bản đồ các epitop là quan trọng đối với việc chọn lựa các kháng thể có các thuộc tính panTau tốt, khi mà có thể tránh các kháng thể mà liên kết vào các vùng có mật độ cao của các gốc pTau tiềm tàng (Ser, Thr, và Tyr). Khả năng liên kết vào tất cả sáu dạng đồng đẳng của Tau của người cũng được sử dụng làm tiêu chí chọn lựa dùng cho kháng thể panTau. Các epitop panTau kháng thể mà ban đầu đã được chọn lựa được xác minh và xác định với độ chính xác được cải thiện bằng cách sử dụng thư viện gồm 49 peptit mà mỗi peptit có 15 axit amin (aa) trải dài qua chiều dài đầy đủ của Tau của người, với sự chồng lấn là 6 gốc aa và độ lệch là 9 aa. Số gốc là dựa trên dạng đồng đẳng dài nhất của Tau của người (441 aa). Các kháng thể không được tinh chế được sử dụng ở mức pha loãng cao 1/10 để xác minh khả năng liên kết so với hiện tượng không liên kết vào tất cả các peptit. Việc sàng lọc các kháng thể từ 112 khối tế bào lai được chọn lựa trước đó bằng ELISA đã thể hiện khả năng liên kết vào 20 epitop Tau khác nhau (Bảng 4).

Bảng 4: Các epitop Tau dùng cho các kháng thể

Kháng thể	Epitop Tau (aa)
14F5-D9	1-15
94B2-B12	1-15
94B2-C1	1-15
10A1-A6	10-24
10A1-D8	10-24
11E10-B8	10-24
17G12-C11	10-24
17G12-D5	10-24

Kháng thể	Epitop Tau (aa)
30A1-C9	73-87
30A1-D11	73-87
28F5-G8	82-96
28F5-H8	82-96
33G9-A11	100-114
33G9-B9	100-114
52F2-E12	100-114
52F2-E8	100-114

19H6-A1	10-24
19H6-F7	10-24
19H6-G8	10-24
37D3-H12	10-24
37D3-H9	10-24
37E8-B4	10-24
37E8-C2	10-24
3A4-H4	10-24
3H10-E12(A)	10-24
3H10-G12	10-24
44B7-A9	10-24
44B7-B1	10-24
54C1-H11	10-24
61E7-B11	10-24
61H10-B4	10-24
61H10-H3	10-24
127G7-A5	10-24
127G7-E7	10-24
115A4-A3	10-24
115A4-B1	10-24
125B11-B6	10-24
73C8-A5	10-24
73C8-G4	10-24
76B4-D9	10-24
76B4-H7	10-24
123E9-B3	19-33
15C6-A7	19-33
19F8-B1	19-33
24A11-D5	19-33
63H3-B2	19-33
52F6-B3	100-114
52F6-F11	100-114
56D3-C8	100-114
56D3-E9	100-114
70B10-B6B2	100-114
70B10-B6G12	100-114
78E4-D11	100-114
78E4-G4	100-114
30G1-B2	109-123
30G1-C11	109-123
49G10-F4	109-123
49G10-H1	109-123
65B1-A2	109-123
65B1-A7	109-123
73H6-B8	109-123
113F5-A8	109-123
113F5-F7	109-123
125B11-H3	109-123
26C1-B11	118-132
26C1-C8	118-132
74H10-A3	118-132
74H10-C3	118-132
78F3-B2	118-132
78F3-E7C6	118-132
78F3-E7H7	118-132
126H12-G6	136-150
126H12-H7	136-150
22G7-C9	154-168
22G7-G9	154-168
111B8-C4	163-177

63H3-D8	19-33
64B9-E11	19-33
64B9-F12	19-33
45D2-C9	19-33
45D2-F4	19-33
72E12-B2	19-33
72G10-A7	19-33
72G10-B6	19-33
123E9-A1	19-42
19F8-C11	19-42
7A11-C12	19-42
89F4-A2	28-42
89F4-A1	28-44
12A10-E8	37-51
55E7-B12	37-51
72E12-H9	37-51
55E7-F11	37-51
30D12-B5	64-78
21C1-D8	64-78
21C1-G6	64-78
30D12-F6	64-78
31A3-A4	64-78
31A3-A7	64-78
77D1-D2	64-78
77D1-E6	64-78

111B8-F10	163-177
66F5-A1	172-177
66F5-F2	172-177
71H8-A1	190-204
71H8-D6	190-204
83E10-D10	190-204
83E10-D6	190-204
126F11-B3	217-231
126F11-G11	217-231
93A8-C9	397-411
93A8-D2	397-411

Đối với các lần đo ái lực đối với flTau, 46 kháng thể được đo bằng cách sử dụng SPR trên công cụ Biacore, có các K_D được xác định. Các lần đo ái lực Biacore được thực hiện bằng cách làm bất động các kháng thể trên chip kháng IgG và bằng cách sử dụng flTau làm chất phân tích đích. Các kết quả của 32 kháng thể được thể hiện ở Bảng 5, có các kháng thể được xếp hạng dựa trên ái lực đối với flTau. Trong số các kháng thể được đo về ái lực đối với flTau, 22 kháng thể đã có các ái lực tốt hơn 20nM, trong số đó 14 kháng thể đã có K_D

dưới 5nM mà kháng thể 37D3-H9 có K_D (ái lực) là 1nM.

Bảng 5: Ái lực đối với flTau

Kháng thể	K_D (nM)
37D3-H9	1
54C1-H11	1,5
123E9-A1	1,8
94B2-C1	1,9
24A11-D5	2
113F5-F7	2,4
89F4-A1	2,9
19F8-B1	2,9
61E7-C4	3,3
126F11-G11	4,2
26C1-C8	4,3
93A8-D2	4,3
37E8-B4	4,4
61E7-B11	4,8
125B11-H3	6
54C1-C3	6,8

Kháng thể	K_D (nM)
3A4-H4	7,8
52F6-F11	8,4
3A4-A12	10,1
44B7-B1	14,7
3H10-E12	19,4
10A1-D8	19,6
52F2-E8	26
19H6-F7	39
34H4-F5	43
19H6-A1	56
34H4-B10	69
17G12-C11	118
45H12-C4	139
17G12-D5	161
61H10-H3	177
11E10-C3	399

Để xác minh khả năng liên kết của các kháng thể đã được chọn lựa vào tất cả sáu dạng đồng đẳng của Tau của người, SDS-PAGE được chạy mà thang Tau tái tổ hợp chứa tất cả sáu dạng đồng đẳng và phương pháp thấm tách phương Tây (WB) được thực hiện bằng cách sử dụng ba kháng thể Tau được chọn lựa. Tất cả ba kháng thể panTau liên kết vào tất cả sáu dạng đồng đẳng Tau (Hình 3). Ngoài ra, các chất thuần nhất của não từ ba đối tượng AD và hai đối chứng trùng khớp về độ tuổi được chạy một cách đồng thời để so sánh. Như được dự kiến, và dựa trên các epitop được lập bản đồ, tất cả ba kháng thể được kiểm tra trong thử nghiệm này đã thể hiện khả năng liên kết vào tất cả sáu dạng đồng đẳng Tau. Hiện tượng chênh lệch được quan sát ở các mẫu hình băng giữa bệnh AD ở người và các đối tượng cho đối chứng có thể thể hiện mức phosphoryl hóa lớn hơn và/hoặc các dạng kết tụ Tau ổn định đối với SDS mà thường được dự kiến là có mặt ở các đối tượng mắc bệnh

AD.

Bệnh Alzheimer (AD) ở người và các mẫu đối chứng được chạy thêm trong thử nghiệm ELISA bắt không làm biến tính để xác minh khả năng liên kết vào Tau trong não của người. Các sản phẩm phân giải của các mẫu được chế biến đối với Tau tan được từ hai đối tượng mắc AD và hai đối tượng đối chứng trùng khớp về độ tuổi không mắc AD được chạy ở 8 mức pha loãng xét nghiệm ba kháng thể (Hình 4A-C).

Các trình tự chuỗi biến đổi của kháng thể được xác định đối với 27 khối tế bào lai (Antitope, Vương quốc Anh). Các trình tự protein của các miền biến đổi của chuỗi nhẹ và nặng nhất định và các vùng siêu biến (HVR) được thể hiện ở Bảng về các Trình tự.

Ví dụ 3: Xác định đặc điểm các kháng thể kháng Tau

Các chuỗi nhẹ và nặng của kháng thể được kiến tạo thông qua quá trình tổng hợp gen và quá trình tái tạo dòng thuần ADN thu được vào các vật truyền biểu hiện của động vật có vú IgG2a của chuột (chuỗi nặng) và kappa của chuột (chuỗi nhẹ). Các kháng thể được biểu hiện ở tế bào CHO hoặc tế bào 293T bằng quá trình đồng chuyển nhiễm nhất thời các plasmit chuỗi nhẹ và chuỗi nặng và được tinh chế bằng nhựa ái lực MabSelectSure (GE Healthcare Life Sciences). Các kháng thể tái tổ hợp đã được tinh chế được sàng lọc về khả năng liên kết vào protein monome Tau trên công cụ cộng hưởng plasmon bề mặt Biacore T200 bằng cách sử dụng kit bắt IgG của chuột và chip Series S CM5. Các kháng thể ở dạng thức mIgG2a được pha loãng trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) được bắt trong 30 hoặc 45 giây ở nồng độ là 1µg/ml (các kháng thể 26C1, 94B2-C1, 52F6-F11.v1, 52F6-F11.v2, 11E10-B8, 55E7-F11, 125B11-H3, 123E9-A1, 30G1-B2, 66F5-A1, 89F4-A1, 93A8-D2 và 126F11-G11) hoặc trong 70 hoặc 150 giây ở nồng độ là 0,1µg/ml (các kháng thể 19H6-F7, 3A4-H4, 54C1-H11 và 37D3-H9) bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 10µl/phút. Khả năng liên kết của monome Tau trong HBSP được theo dõi ở 25°C bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút và các mức nồng độ là 16, 31, 63, 125, 125, 250 và 500nM đối với các kháng thể 26C1 và 94B2; 16, 31, 63, 125, 125, 250, 500 và 1000nM đối với các kháng thể 52F6-F11.v1 và 52F6-F11.v2; 6, 19, 56, 56, 167 và 500nM đối với các kháng thể 11E10-B8, 55E7-F11 và 125B11-H3; 5, 16, 49, 148, 148, 444, 1333 và 4000nM đối với các kháng thể 123E9-A1, 30G1-B2, 66F5-A1, 89F4-A1, 93A8-D2 và 126F11-G11; 0,4, 1,6, 6,3, 2,5, 100 và 400nM đối với 19H6-F7; và 0,2, 0,8, 4, 4, 20 và 100nM đối với 3A4-H4, 54C1-H11 và

37D3-H9. Thời gian kết hợp và thời gian phân ly được theo dõi lần lượt trong 180-480 giây và trong 300-600 giây. Kháng thể 37D3-H9 được chọn lựa để phân tích thêm do ái lực cao (Bảng 6) và sự thiếu vắng motif glycosyl hóa NXS/T trong các CDR.

Bảng 6: K_D (nM) của các kháng thể của chuột đối với monome Tau của người. Dữ liệu được thể hiện thì thể hiện đầu ra của mô hình liên kết 1:1.

Kháng thể	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
26C1	17	4×10^4	7×10^{-4}
94B2-C1	6	5×10^4	3×10^{-4}
54C1-H11	0,6	3×10^5	2×10^{-4}
3A4-H4	12	3×10^4	3×10^{-4}
37D3-H9	1,6	1×10^5	1×10^{-4}
19H6-F7	10	2×10^5	2×10^{-3}
11E10-B8	108	2×10^5	2×10^{-2}
55E7-F11	171	2×10^5	4×10^{-2}
125B11-H3	5	5×10^4	3×10^{-4}
123E9-A1	52	4×10^5	2×10^{-2}
30G1-B2	20	4×10^5	8×10^{-3}
66F5-A1	105	8×10^4	8×10^{-3}
89F4-A1	27	3×10^5	7×10^{-3}
93A8-D2	6	3×10^5	2×10^{-3}
126F11-G11	3	2×10^6	4×10^{-3}
52F6-F11.v1	15	5×10^4	7×10^{-4}
52F6-F11.v2	5	7×10^4	4×10^{-4}

37D3-H9 biểu lộ ái tính khi liên kết vào protein Tau

Monome protein Tau của người được liên hợp cộng hóa trị với chip Biacore Series S CM5 bằng cách sử dụng Kit Liên hợp Amin Biacore (GE Life Sciences), đem lại hiện tượng bất động đến mức xấp xỉ 128RU. Khả năng liên kết trực tiếp của 37D3-H9 ở cả dạng thức Fab và dạng thức IgG được theo dõi bằng cách sử dụng dạng thức thử nghiệm động lực học chu kỳ đơn có năm khoảng thời gian kết hợp là 300 giây mỗi dạng thức và các mức nồng độ kháng thể là 1, 2, 4, 8 và 16nM (IgG) hoặc 5, 10, 20, 40 và 80nM (Fab). Hiện tượng phân ly được theo dõi trong 7200 giây (Fab) hoặc trong 14400 giây (IgG). Trị số về tốc độ phân ly được tính toán bằng cách vẽ theo điểm mô hình liên kết 1:1 theo dữ liệu. Các tốc độ phân ly đã được tính toán là $5,0 \times 10^{-4}$ đối với 37D3-H9 Fab và $1,1 \times 10^{-5}$ đối với 37D3-H9 IgG, mức chênh lệch 45 lần. Hình 5 minh họa mức chênh lệch về tốc độ phân ly của Fab (ô bên trái) và IgG (ô bên phải), thể hiện rằng 37D3-H9 IgG là thể hiện ái tính.

Ví dụ 4: Làm giống như của người các kháng thể kháng Tau

Kháng thể 37D3-H9 được làm giống như của người bằng cách ghép các CDR của kháng thể và các gốc khung vùng biến đổi được chọn lựa lên trên các khung liên ứng kháng thể của người (Dennis, M.S. (2010). CDR repair: A novel approach to antibody humanization. In Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, S.J. Shire, W. Gombotz, K. Bechtold-Peters and J. Andya, eds. (Springer, New York), pp. 9–28). Quá trình ghép lên trên các khung VH3, Vκ2 và Vκ1 liên ứng được đánh giá. Dạng ghép chuỗi nặng bao gồm gốc của chuột ở vị trí 49 (hệ thống đánh số Kabat). Dạng ghép Vκ2 bao gồm các gốc của chuột ở các vị trí khung 2 và 4. Dạng ghép Vκ1 bao gồm các gốc của chuột ở các vị trí khung 2, 4 và 43. Các biến thể đã được làm giống như của người được kiến tạo bằng quá trình tổng hợp gen và quá trình tái tạo dòng thuần vào các vật truyền biểu hiện của động vật có vú chuỗi Kappa và IgG4 hoặc IgG1 của người. Các kháng thể được biểu hiện bằng quá trình đồng chuyển nhiễm các plasmit chuỗi nhẹ và nặng vào các tế bào CHO và được tinh chế bằng nhựa ái lực MabSelect Sure. Các biến thể đã được làm giống như của người được sàng lọc về ái lực đối với monome Tau của người bằng cách sử dụng kit bắt IgG của người của Biacore, chip Series S CM5 và công cụ Biacore T200. Các kháng thể được pha loãng đến 2µg/ml và được bắt trong 15 giây ở mức 10µl/phút. Hiện tượng kết hợp và phân ly của monome Tau của người 100, 33, 11 và 3,7nM trong HEPES 10mM độ

pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) được theo dõi lần lượt trong 180 giây và 600 giây ở tốc độ dòng chảy là 30µl/phút. Mô hình liên kết 1:1 được áp dụng cho các kết quả này (Bảng 7).

Bảng 7: Việc sàng lọc ái lực các biến thể đã được làm giống như của người đối với Tau dạng monome của người

Biến thể kháng thể	Khung chuỗi nhẹ	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	Kappa1	4,1
hu37D3-H9.v2	Kappa1	5,6
hu37D3-H9.v3	Kappa1	8,8
hu37D3-H9.v4	Kappa1	8,2
hu37D3-H9.v5	Kappa2	1,9
hu37D3-H9.v6	Kappa2	3,5
hu37D3-H9.v7	Kappa2	27,0
hu37D3-H9.v8	Kappa2	10,2
hu37D3-H9.v9	Kappa2	13,2
hu37D3-H9.v10	Kappa2	14,3
hu37D3-H9.v11	Kappa2	74,8
hu37D3-H9.v12	Kappa2	21,6
hu37D3-H9.v13	Kappa2	9,0
hu37D3-H9.v14	Kappa2	10,8
hu37D3-H9.v15	Kappa2	19,0
hu37D3-H9.v16	Kappa2	27,2
hu37D3-	Kappa2	8,1

H9.v17		
hu37D3-H9.v18	Kappa2	13,4
hu37D3-H9.v19	Kappa2	55,7
hu37D3-H9.v20	Kappa2	36,9
hu37D3-H9.v21	Kappa2	38,1
hu37D3-H9.v22	Kappa2	36,6
hu37D3-H9.v23	Kappa2	81,1
hu37D3-H9.v24	Kappa2	56,6

Các biến thể kháng thể hu37D3-H9.v1, hu37D3-H9.v2, hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v6 được xác định đặc tính thêm bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt có các mức nồng độ kháng thể phụ thêm và thời gian kết hợp/phân ly dài hơn. Các biến thể này được phân tích với khoảng nồng độ monome Tau của người rộng hơn (1,2, 3,7, 11,1, 11,1, 33,3, 100nM) và khoảng thời gian kết hợp (300 giây) và khoảng thời gian phân ly (1200 giây) tăng. Mô hình liên kết 1:1 được áp dụng cho các kết quả này (Bảng 8).

Bảng 8: Phép phân tích chi tiết về động lực học liên kết của các biến thể được chọn lựa đối với Tau của người bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt

Biến thể kháng thể	Khung chuỗi nhẹ	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	Kappa1	1,1nM, 1,0nM
hu37D3-H9.v2	Kappa1	1,2nM
hu37D3-	Kappa2	0,8nM

H9.v5		
hu37D3-H9.v6	Kappa2	1,4nM

Đột biến YTE (M252Y/S254T/T256E) được sát nhập vào kháng thể IgG4 nhất định. Các đột biến miền liên kết thụ thể Fc sơ sinh (FcRn) như M252Y, S254T và T256E (YTE) đã được mô tả là làm tăng khả năng liên kết FcRn và vì vậy, làm tăng thời gian bán hủy của các kháng thể. Xem tài liệu: Đơn yêu cầu cấp Patent đã được công bố của Mỹ số 2003/0190311 và Dall'Acqua *et al., J. Biol. Chem.* 281:23514-23524 (2006).

Kháng thể 125B11-H3 được làm giống như của người lên trên các khung liên ứng VH3 và Vκ1. Dạng ghép chuỗi nặng bao gồm các gốc của chuột ở vị trí 78 (hệ thống đánh số Kabat). Dạng ghép Vκ1 bao gồm các gốc của chuột ở các vị trí khung 43 và 87. Chuỗi nhẹ của 113F5-F7 cũng được làm giống như của người lên trên khung Vκ1, có các gốc phụ thêm của chuột ở các vị trí khung 43 và 87. Các chuỗi nhẹ (125B11 và 113F5-F7) và các biến thể chuỗi nặng được làm giống như của người (125B11) được đồng chuyển nhiễm trong nhiều dạng kết hợp và được tinh chế ở dạng thức 96 lỗ như được mô tả trên đây. Sau đó, các biến thể đã được làm giống như của người được sàng lọc về ái lực đối với monome Tau của người bằng cách sử dụng kit bắt IgG của người của Biacore, chip Series S CM5 và công cụ Biacore T200. Các kháng thể được pha loãng đến 2µg/ml và được bắt trong 15 giây ở mức 10µl/phút. Hiện tượng kết hợp và phân ly của 0, 100 và 500nM monome Tau của người trong HBSP được theo dõi lần lượt trong 180 giây và 300 giây ở tốc độ dòng chảy là 40µl/phút. Mô hình liên kết 1:1 được áp dụng cho các kết quả này (Bảng 9).

Bảng 9: Việc sàng lọc các biến thể làm giống như của người 125B11-H3 và 113F5-F7 bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt

K_D sàng lọc (nM)		biến thể làm giống như của người chuỗi nặng 125B11					
		HC1	HC2	HC3	HC4	HC5	HC6
biến thể làm giống như của người chuỗi nhẹ	LC1	16, 19	18	18	15	85	-
	LC2	20	20	19	14	-*	NT
	LC3	21	23	20	15	-	-
	LC4	23	22	20	17	>100	>100

125B11							
biến thể làm giống như của người chuỗi nhẹ 113F5-F7	LC1	57	61	54	44	-	-
	LC2	67	68	55	47	-	-
	LC3	61	64	54	47	>100	-
	LC4	71	77	65	51	-	-

Khả năng liên kết tối thiểu vào monome Tau.

NT, không được kiểm tra.

Các biến thể hu125B11.v17 (HC3+LC1), hu125B11.v26 (HC4+LC2) và hu125B11.v28 (HC4+LC4) được chọn lựa cho phép phân tích động học có độ phân giải cao dựa trên dạng sàng lọc ái lực (Bảng 10). Kháng thể 94B2-C1 được làm giống như của người lên trên các khung VH1 và Vκ2. Dạng ghép chuỗi nặng cũng bao gồm các gốc của chuột ở vị trí 28, 29, 67, 69, 71, và 73 (hệ thống đánh số Kabat). Dạng ghép Vκ2 cũng bao gồm các gốc của chuột ở các vị trí khung 2, 36, và 46. Các dạng kết hợp của tám chuỗi nặng và tám chuỗi nhẹ được biểu hiện, được tinh chế và được sàng lọc bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) như được mô tả đối với 125B11 trên đây. Các kết quả của dạng sàng lọc SPR được thể hiện ở Bảng 11. Biến thể hu94B2.v105 (biến thể chuỗi nặng 94B2.HC1, biến thể chuỗi nhẹ 94B2.LC13) được chọn lựa cho quá trình xác định đặc điểm SPR chi tiết (Bảng 11).

Bảng 10: Dữ liệu động học của các biến thể kháng thể kháng Tau được làm giống như của người đã được chọn lựa

Kháng thể	Kiểu tương đương	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu125B11.v17	hIgG1	10,5	$0,8 \times 10^5$	$0,8 \times 10^{-3}$
hu125B11.v26	hIgG1	9,5	$0,7 \times 10^5$	$0,7 \times 10^{-3}$
hu125B11.v28	hIgG1	10,2	$0,7 \times 10^5$	$0,7 \times 10^{-3}$
hu94B2.v105	hIgG1	3,7	$0,8 \times 10^5$	$0,3 \times 10^{-3}$

Bảng 11: Việc sàng lọc các biến thể làm giống như của người 94B2 bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt

K_D sàng lọc (nM)		biến thể làm giống như của người chuỗi nhẹ 94B2:							
		LC9	LC10	LC11	LC12	LC13	LC14	LC15	LC16
biến thể làm giống như của người chuỗi nặng 94B2:	HC1	3,8*	§	91,5	§	4,1¶	§	104,0	§
	HC2	5,7	§	89,6	§	7,4	NT	99,6	§
	HC3	2,0	§	69,3	§	3,8	§	64,1	§
	HC4	61,9	§	§	§	64,1	§	§	§
	HC5	2,7	§	62,6	§	4,0	§	72,6	§
	HC6	0,9	§	70,1	§	3,0	§	74,1	§
	HC7	52,9	§	§	§	57,8	§	§	§
	HC8	1,0	§	44,3	§	2,4	§	51,5	§

Giá trị trung bình của n=3 dạng lặp lại.

¶ hu94B2.v105.

§ Khả năng liên kết tối thiểu vào monome Tau được quan sát.

NT, không được kiểm tra.

Ví dụ 5: Phân tích tính ổn định của các kháng thể kháng Tau được làm giống như của người

Nhận diện tính không ổn định hóa học

Các mẫu kháng thể được tạo ứng suất nhiệt để bắt chước tính ổn định trong thời hạn sử dụng của sản phẩm. Các mẫu được trao đổi dung dịch đệm vào dung dịch đệm Axetat 20mM, độ pH 5,5, hoặc dung dịch đệm phosphat, độ pH 7,4, và được pha loãng đến nồng độ là 1mg/ml. Một ml của mẫu được tạo ứng suất ở 40°C trong 2 tuần và mẫu thứ hai được lưu trữ ở -70°C trong vai trò là đối chứng. Sau đó, cả hai mẫu được phân giải bằng cách sử dụng trypsin để tạo ra các peptit mà có thể được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích sắc ký lỏng (LC) - phép đo phổ khối (MS). Đối với mỗi peptit trong thời gian lưu mẫu, từ LC cũng như khối lượng chính xác có độ phân giải cao và thông tin phân đoạn ion của peptit (thông tin trình tự axit amin) là có được trong phương pháp MS. Các phổ sắc ký ion được trích xuất (XIC) được lấy đối với các peptit đang được quan tâm (ion peptit nguyên

thể và ion peptit được cải biến) từ các tập hợp dữ liệu ở mức cửa sổ là ±10 phần triệu và các đỉnh được tính tích phân để xác định diện tích. Tỷ lệ phần trăm tương đối của dạng cải biến được tính toán đối với mỗi mẫu bằng cách lấy (diện tích của peptit được cải biến) chia cho (diện tích của peptit được cải biến cộng với diện tích của peptit nguyên thể) nhân với 100. Sau đó, các tỷ lệ phần trăm tương đối này được đem so sánh giữa mẫu đối chứng (t=0) và mẫu được tạo ứng suất (t=2 tuần). Các tỷ lệ phần trăm được thể hiện là thể hiện trị số được tạo ứng suất (t=2 tuần) trừ đi trị số đối chứng (t=0). Phép phân tích về quá trình khử amit của các kháng thể hu37D3-H9.v1 và hu37D3-H9.v5 đã dẫn đến kết quả quan sát là trình tự $N^{28}G^{29}N^{30}$ (cách đánh số Kabat) trong CDR-1 của chuỗi nhẹ là dễ bị ảnh hưởng bởi quá trình khử amit. Mức tăng về $N^{28}G^{29}N^{30}$ được khử amit được phát hiện thấy là 16,5% đối với hu37D3-H9.v1 và 11% đối với hu37D3-H9.v5.

Ảnh hưởng của quá trình khử amit đối với khả năng liên kết kháng thể vào kháng nguyên

Để đánh giá ảnh hưởng của quá trình khử amit N^{28} đối với ái lực đối với Tau của người, thích hợp là thu được hai mẫu có trạng thái khử amit N^{28} được tách một cách rộng rãi. Hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P được ủ ở 40°C trong hai tuần ở nồng độ là 1mg/ml trong Dung dịch muối được đệm Phosphat, độ pH 7,4. Mức khử amit của motif $N^{28}G^{29}$ được đo bằng cách sử dụng LC-MS/MS. Mẫu được tạo ứng suất t = 2 tuần đã có mức khử amit tăng 43,1% so với mẫu không được tạo ứng suất t = 0. Kháng thể được tạo ứng suất và kháng thể không được tạo ứng suất được phân tích về khả năng liên kết Tau bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (Biacore) bằng cách sử dụng kit bắt IgG của người của GE Biacore và chip Series S CM5. hIgG được pha loãng đến 2µg/ml trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 15 giây (mẫu t0) hoặc 17 giây (mẫu t2). Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở các mức nồng độ là 0, 3,1, 6,3, 12,5, 25, 25, 50 & 100nM trong HBSP, bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút, pha kết hợp 300 giây và pha phân ly 1800 giây. Giữa các chu kỳ, bề mặt được tái tạo bằng cách sử dụng phương pháp tiêm 30 giây Magie Clorua 3M ở mức 10µl/phút. Mô hình liên kết 1:1 được vẽ theo điểm theo dữ liệu bằng cách sử dụng các thông số mặc định của công cụ, bao gồm cả phương pháp vẽ theo điểm cục bộ của thông số "RI". Các kết quả được thể hiện ở Hình 6 và Bảng 12 biểu lộ rằng mặc dù kháng thể được tạo ứng suất được làm bất động ở mức cao hơn kháng thể không được tạo ứng suất trong thử nghiệm này, nhưng độ

lớn của tín hiệu liên kết Tau (như được thể hiện bằng độ lớn của thông số Rmax) thì thấp hơn một cách rõ rệt. Sau khi chuẩn hóa trị số Rmax đối với những chênh lệch về mức bắt, mẫu được tạo ứng suất (t=2 tuần) dường như thể hiện xấp xỉ một nửa khả năng liên kết Tau tổng của mẫu không được tạo ứng suất (được thể hiện bằng mức giảm 56% về Rmax được Chuẩn hóa). Ái lực tính toán được dường như đã không thay đổi: trong phép phân tích này, sự chênh lệch về K_D giữa mẫu t=0 và mẫu t=2 tuần là nhỏ hơn 2% (K_D = 0,7nM đối với t=0 và t=2 tuần). Các kết quả này là nhất quán với mẫu t=2 tuần chứa quần thể gồm kháng thể có ái lực cao giảm một cách đáng kể.

Bảng 12: Khả năng liên kết tương đối của các mẫu hu37D3-H9.v5 không được tạo ứng suất và được tạo ứng suất vào Tau dạng monome bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt

Mẫu hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P	Mức phối tử (RU)	Rmax (RU)	Rmax được Chuẩn hóa (= Rmax / Mức phối tử)	Mức thay đổi về Rmax được Chuẩn hóa
Đối chứng (t=0)	102,9	47,7	0,46	Không có sẵn
Được tạo ứng suất (t=2 tuần)	146,8	30,2	0,21	- 56%

Ảnh hưởng của quá trình khử amit đối với khả năng liên kết kháng thể vào kháng nguyên và tính toán "Rmax được chuẩn hóa"

Giả định rằng quá trình khử amit asparagin được dự kiến là đem lại sản phẩm axit aspartic và sản phẩm axit iso-aspartic (Bischoff R. & Kolbe H.V.J. (1994). *J. Chromat.* 5, 662, p261-278) ảnh hưởng của việc thay thế N^{28} bằng D^{28} (biến thể hu37D3-H9.v5 N28D) đối với ái lực đối với monome Tau của người được phân tích. Ái lực được đánh giá ở 25°C bằng cách sử dụng công cụ Biacore T200, kit bắt IgG của người của GE Biacore và chip Series S CM5. hIgG được pha loãng đến 2µg/ml trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 22 giây. Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở các mức nồng độ là 0, 6,3, 12,5, 25, 25, 50, 100, 200, và 400nM trong HBSP, bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút, pha kết hợp 300 giây và pha phân ly 600 giây. Giữa các chu kỳ, bề mặt được tái tạo bằng cách sử dụng phương pháp tiêm 30 giây

Magie Clorua 3M ở mức 10µl/phút. Mô hình liên kết 1:1 được vẽ theo điểm theo dữ liệu và các ái lực đối với hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v5.3 (trong bản mô tả này còn được gọi là hu37D3-H9.v5 N28D) được tính toán bằng cách sử dụng phép phân tích động học. Các thông số được sử dụng cho phương pháp vẽ theo điểm 1:1 bao gồm thông số mặc định của Công cụ của phương pháp vẽ theo điểm cục bộ dùng cho thông số "RI". Các kết quả được thể hiện ở Hình 7 và Bảng 13.

K_D được tính toán đối với biến thể hu37D3-H9.v5 N28D là 160 x 10^{-9} M, so với 1,5 x10^{-9} M (giá trị trung bình, n = 4 lần xác định nội thử nghiệm) đối với hu37D3-H9.v5 được phân tích trong cùng một số điều kiện. Do đó, quá trình chuyển hóa N^{28} thành D^{28} gây ra mức giảm > 100 lần về ái lực. Giả định ái lực tương đối thấp của biến thể hu37D3-H9.v5 N28D, và động lực học tương đối nhanh, chúng tôi lập luận rằng phép phân tích động lực học của hỗn hợp của các biến thể N^{28} và D^{28} sẽ bị chi phối bởi quần thể có ái lực cao hơn, và rằng sự có mặt của các biến thể có ái lực thấp hơn có thể được phản ánh bằng mức giảm về Rmax được Chuẩn hóa. Để kiểm chứng sự lập luận này, biên dạng liên kết Tau của các biến thể kháng thể hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v5 N28D được đem so sánh với biên dạng liên kết Tau của hai kháng thể được trộn cùng nhau theo các lượng ngang bằng. So với chỉ một mình hu37D3-H9.v5, hỗn hợp 1:1 của hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v5 N28D đem lại mức giảm 45% về Rmax được Chuẩn hóa (Bảng 13). Chúng tôi kết luận rằng các mức thay đổi về Rmax được Chuẩn hóa sau ứng suất nhiệt có thể có tính chỉ báo về quần thể gồm kháng thể có ái lực cao giảm trong mẫu được tạo ứng suất. Do đó, chúng tôi lập luận rằng có thể sử dụng các mức thay đổi về Rmax được Chuẩn hóa để sàng lọc các biến thể của hu37D3-H9 về tính ổn định được cải thiện.

Bảng 13: Các mức thay đổi về Rmax được Chuẩn hóa được quan sát sau ứng suất nhiệt của hu37D3-H9.v5 và sau khi trộn hu37D3-H9.v5 với sản phẩm khử amit được dự kiến hu37D3-H9.v5 N28D

Mẫu	K_D (nM)	Rmax (RU)	Mức giảm về Rmax được Chuẩn hóa so với chuẩn tham chiếu*	Nhận xét
hu37D3-H9.v5 hIgG1	1,5 ± 0,2	76,1 ± 0,4	Chuẩn tham chiếu	Giá trị trung bình +/- Độ lệch chuẩn

				của bốn phân tích nội thử nghiệm
hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	160	81,0	4%	
hu37D3-H9.v5 & hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	2,0	46,4	45%	Hai kháng thể được trộn ở tỷ lệ 1:1
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=0	1,5	68,8	3%	Đối chứng dùng cho Mẫu được tạo ứng suất
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=2 tuần	1,5	33,4	54%	Mẫu được tạo ứng suất

*Rmax được Chuẩn hóa = Rmax (RU) / Mức phối tử (RU). Rmax được Chuẩn hóa của kháng thể tham chiếu = 0,33 (giá trị trung bình của bốn lần xác định nội thử nghiệm, độ lệch chuẩn < 0,01).

Chọn lựa và tối ưu hóa kháng thể

Chín mươi biến thể 37D3-H9 được đánh giá bằng Biacore để so sánh tính ổn định chức năng của chúng có hoặc không có khoảng thời gian ứng suất nhiệt hai tuần 40°C. Các biến thể bao gồm hầu hết các đột biến đơn lẻ của motif $N^{28}G^{29}N^{30}T^{31}$, các thể đột biến kép chứa đột biến G29A, các đột biến kép của Asn-28 và Tyr-32 mà có thể thay thế về mặt chức năng các đột biến này thành các gốc được liên kết hydro, cũng như tất cả các dạng hoán vị có thể có của các gốc 2, 4, 33, và 93 ở dạng các gốc có mặt trong kháng thể 37D3-H9 ban đầu hoặc biến thể gốc dòng mầm tương ứng. Ngoài ra, các đột biến được kiểm tra trong ngữ cảnh về gốc 1 là Asp hoặc Glu, điều này không ảnh hưởng đến ái lực hoặc tính ổn định của gốc Asn-28.

Các kháng thể được biểu hiện bằng quá trình chuyển nhiễm nhất thời của các tế bào Expi293 ở dạng thức 96 lỗ và quá trình tinh chế được tự động hóa được thực hiện trên hệ

thống thao tác chất lỏng Tecan freedom EVO 200 có đầu MCA96 500µl. Nói một cách vắn gọn, các IgG trong 1ml môi trường nuôi cấy được bắt bằng cách sử dụng các cột mũi mà được dồn đầy theo đặt hàng bằng 20µl nhựa MabSelect Sure (Glygen Corp & GE Healthcare). Sau khi rửa bằng 1X PBS độ pH 7,4, các IgG được rửa giải vào 160µl của axit phosphoric 50mM độ pH 3 và được trung hòa bằng 12µl của 20X PBS độ pH 11. Các cột mũi MabSelect Sure được cất tách trong NaOH 0,1M và được tái tạo với 1X PBS độ pH 7,4 cho mục đích sử dụng liên tiếp lên đến 15 lần. Các kháng thể đã được tinh chế ở dạng thức 96 lỗ được chuẩn hóa đến 0,1mg/ml bằng cách sử dụng rôbot thao tác chất lỏng Hamilton Star. Các mẫu "trước ứng suất" được giữ ở xấp xỉ 4°C và các mẫu "sau ứng suất" được ủ ở 40°C trong hai tuần trong máy PCR. Tính ổn định chức năng của các biến thể được đem so sánh bằng cách chạy các thử nghiệm động lực học cộng hưởng plasmon bề mặt với chế phẩm kháng thể "trước ứng suất" và chế phẩm kháng thể "sau ứng suất". Các kháng thể được đánh giá bằng cách sử dụng chip Series S CM5 bắt kháng thể của người được tạo ra bằng cách sử dụng kit bắt IgG của người của GE Biacore và công cụ Biacore T200. Các kháng thể được pha loãng đến 2µg/ml được làm bất động bằng cách sử dụng thời gian tiêm 15 giây và tốc độ dòng chảy 10µl/phút. Khả năng liên kết vào monome Tau ở mức 0nM, 26,5nM và 265nM, ở 25°C, bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 40µl/phút, được theo dõi đối với pha kết hợp 180 giây, sau đó là pha phân ly 300 giây. Các mẫu được chạy trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (HBSP) bằng cách sử dụng dạng thức động lực học đa chu kỳ. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm BIAevaluation, vẽ theo điểm mô hình liên kết 1:1. Các trị số ái lực thu được (K_D) được thể hiện ở Hình 8A-D. Chỉ số về tính ổn định cũng được tính toán, bằng cách sử dụng cơ sở lý luận rằng các kháng thể bị phương hại ái lực (ví dụ, do quá trình khử amit các gốc chủ chốt) được dự kiến là đóng góp một cách ngang bằng vào mức bắt IgG ("Mức phối tử") nhưng đóng góp ít hơn vào khả năng liên kết Tau được đo, và rằng điều này sẽ được phản ánh ở trị số được tạo ra bằng thử nghiệm đối với Rmax. Để giải thích các dạng thay đổi về lượng của mỗi kháng thể được bắt, Rmax được chuẩn hóa đối với mức bắt kháng thể (như được đo bằng "Mức phối tử", Đơn vị Đáp ứng được làm bất động trong suốt quá trình bắt kháng thể). Vì vậy, Rmax được Chuẩn hóa được tính toán ở dạng Rmax thử nghiệm (đơn vị=RU) chia cho "Mức phối tử" (Đầu ra của quá trình đánh giá thể hiện RU được bắt trong suốt bước bắt hIgG, đơn vị=RU), và Chỉ số về tính ổn định ở đây được tính toán ở dạng Rmax được Chuẩn hóa (sau ứng suất) chia cho Rmax được Chuẩn hóa (trước

ứng suất).

Các kháng thể đã được chọn lựa được biểu hiện bằng quá trình chuyển nhiễm nhất thời các tế bào CHO và được tinh chế. Sau đó, các kháng thể được tạo ứng suất trong hai tuần ở mức 1mg/ml và quá trình khử amit được phân tích bằng LC-MS/MS, bằng cách sử dụng phương pháp lập bản đồ peptit trypsin RCM có sự khử DTT, quá trình bịt đầu mút IAA và quá trình phân giải độ pH 8,2. Các kết quả (Bảng 14) biểu lộ rằng biến thể hu37D3-H9.v28.A4 có tính dễ bị ảnh hưởng bởi quá trình khử amit giảm trên motif $N^{28}G^{29}N^{30}$. Mức khử amit giảm của hu37D3-H9.v28.A4 là bất ngờ, khi mà gốc này không nằm ở vùng lân cận ngay sát của gốc Asn-28 (Hình 9) và không rõ là đột biến F33L có thể làm ổn định Asn-28 ra sao.

Bảng 14: Tính ổn định của các biến thể hu37D3-H9.v28.A4 trong các xét nghiệm ứng suất đối với quá trình khử amit

Kháng thể		Các điều kiện ứng suất nhiệt	Sự tăng về mức khử amit của $N^{28}G^{29}N^{30}$ chuỗi nhẹ
hu37D3-H9.v1	hIgG1	40°C trong dung dịch đệm Axetat, độ pH 5,5	16,5%
hu37D3-H9.v5	hIgG1	40°C trong dung dịch đệm Axetat, độ pH 5,5	11%
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	40°C trong dung dịch đệm Axetat, độ pH 5,5	N^{28}: 2,8% N^{30}: 0,2%
		37°C trong PBS độ pH 7,4	N^{28}: 5,3% N^{30}: không có dữ liệu
	hIgG4.S228P.YTE	40°C trong dung dịch đệm Axetat, độ pH 5,5	N^{28}: 0% N^{30}: 0%

		37°C trong PBS độ pH 7,4	N^{28}: 10,4% N^{30}: 2,0%

Ví dụ 6: Xác định đặc điểm và chọn lựa kháng thể kháng Tau được làm giống như của người

Xác định đặc điểm và chọn lựa kháng thể: khả năng liên kết vào protein Tau của người

Ái lực của các kháng thể đã được chọn lựa được đánh giá ở 25°C bằng cách sử dụng công cụ Biacore T200, kit bắt IgG của người của GE Biacore và chip Series S CM5. hIgG được pha loãng đến 0,25µg/ml trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 150 giây. Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở các mức nồng độ là 0, 0,4, 1,2, 3,7, 11, 11, 33 và 100nM trong HBSP, bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút, pha kết hợp 300 giây và pha phân ly 600 giây. Giữa các chu kỳ, bề mặt được tái tạo bằng cách sử dụng hai lần tiêm 30 giây liên tiếp MgCl 3M ở mức 10µl/phút. Dữ liệu được vẽ theo điểm theo mô hình liên kết 1:1 (Bảng 15).

Bảng 15: Dữ liệu động học của các biến thể kháng thể kháng Tau được làm giống như của người đã được chọn lựa

Kháng thể	Kiểu tương đương	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	1,5	$6,9 \times 10^{5}$	$1,1 \times 10^{-3}$
hu37D3-H9.v5	hIgG1	1,0	$7,5 \times 10^{5}$	$0,8 \times 10^{-3}$
hu37D3-H9.v5	hIgG4.S228P	1,3	$7,1 \times 10^{5}$	$0,9 \times 10^{-3}$
hu37D3-H9.v1	hIgG4.S228P	2,0	$6,7 \times 10^{5}$	$1,3 \times 10^{-3}$

Xác định đặc điểm kháng thể: Khả năng liên kết vào protein Tau của người ở dạng thức hIgG4.S228P.YTE

Ái lực được đánh giá ở 25°C bằng cách sử dụng công cụ Biacore T200, kit bắt FAb của người của GE Biacore và chip Series S CM5. hIgG được pha loãng đến 0,5µg/ml trong

HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 180 giây. Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở các mức nồng độ là 0, 0,4, 1,2, 3,7, 11, 11, 33 và 100nM trong HBSP, bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút, pha kết hợp 300 giây và pha phân ly 600 giây. Giữa các chu kỳ, bề mặt được tái tạo bằng cách sử dụng hai lần tiêm 60 giây liên tiếp Glyxin 10mM độ pH 2,1. Dữ liệu được vẽ theo điểm theo mô hình liên kết 1:1. Dữ liệu động học được thể hiện ở Bảng 16.

Bảng 16: Động lực học liên kết của hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE vào Tau dạng monome của người bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt

Kháng thể	Chế phẩm kháng thể	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	Chế phẩm 1	1,4	6×10^5	9×10^{-4}
	Chế phẩm 2	1,4	6×10^5	$\times 10^{-4}$

Xác định đặc điểm kháng thể: Khả năng liên kết vào protein Tau của khỉ đuôi dài

Ái lực được đánh giá ở 25°C bằng cách sử dụng công cụ Biacore T200, kit bắt IgG của người của GE Biacore và chip Series S CM5. hIgG được pha loãng đến 2µg/ml trong HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05% (dung dịch đệm chạy, HBSP) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 15 giây. Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở mức tối thiểu của năm mức nồng độ khác không khác nhau từ 1,2 đến 100nM, với một mức nồng độ lặp lại y hệt. Động lực học được đánh giá bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy là 30µl/phút, pha kết hợp 300 giây và pha phân ly 600 giây. Giữa các chu kỳ, phương pháp tiêm tái tạo 30 giây Magie Clorua 3M được thực hiện ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút. Các kết quả được vẽ theo điểm theo mô hình liên kết 1:1. Dữ liệu động học được thể hiện ở Bảng 17.

Bảng 17: Ái lực của các kháng thể kháng Tau được làm giống như của người đối với Tau dạng monome của khỉ đuôi dài

Kháng thể	Mức phối tử (RU)	Rmax (RU)	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3.v28.A4	113,9	62,6	0,7	17×10^5	1×10^{-3}

hu37D3.v28.F1	126,9	61,2	1,3	12×10^5	2×10^{-3}
hu37D3.v28.A12	162,6	85,2	1,0	17×10^5	2×10^{-3}
hu37D3.v29.2	168,6	86,0	1,4	17×10^5	2×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	125,1	55,5	0,6	15×10^5	1×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	130,2	51,7	0,8	20×10^5	1×10^{-3}

Các kháng thể được làm giống như của người hu37D3.v28.A4 và hu37D3.v28.F1 cũng liên kết vào Tau được phosphoryl hóa (pTau).

Ví dụ 7: Dược động học của kháng thể kháng Tau

Để đánh giá dược động học của kháng thể kháng Tau 37D3-H9 mIgG2a *in vivo*, chuột C57BL/6 được tiêm nhanh trong tĩnh mạch (IV) liều đơn lẻ hoặc tiêm nhanh trong màng bụng (IP) ở liều lượng là 10mg/kg vào các con chuột tỉnh táo. Ở các thời điểm khác nhau lên đến 28 ngày sau liều dùng, các mẫu huyết tương được thu gom để xác định các mức nồng độ kháng thể kháng Tau.

Các mức nồng độ của kháng thể được cho dùng theo liều lượng trong huyết tương của chuột được đo bằng ELISA chung bằng cách sử dụng lớp phủ kháng thể kháng muIgG2a của chuột, sau đó là bổ sung các mẫu huyết tương bắt đầu ở mức pha loãng là 1:100, và kết thúc bằng cách bổ sung thể tiếp hợp biotin-kháng thể kháng muIgG2a của chuột, và sau đó, streptavidin được tiếp hợp vào peroxidaza cải ngựa dùng để phát hiện. Thử nghiệm này đã có khoảng đường chuẩn là 1,56-200ng/ml và giới hạn phát hiện là 0,16µg/ml. Các kết quả bên dưới giới hạn phát hiện này được ghi nhận là nhỏ hơn mức có thể ghi nhận được (less than reportable-LTR).

Hình 10 thể hiện các kết quả của phép phân tích dược động đối với kháng thể kháng Tau 37D3-H9 mIgG2a. Kháng thể kháng Tau 37D3-H9 mIgG2a đã có mức tiếp xúc và mức thanh thải tương tự ở chuột C57BL/6 loại hoang dại như các kháng thể đối chứng kiểu tương đương, với mức thanh thải là 6,31ml/ngày/kg.

Để đánh giá dược động học của kháng thể kháng Tau 94B2-C1 mIgG2a và kháng thể kháng tau 125B11-H3 mIgG2a *in vivo*, cho dùng một liều tiêm nhanh IP đơn lẻ của kháng thể ở liều lượng là 10mg/kg vào chuột C57BL/6 tỉnh táo. Ở các thời điểm khác nhau lên đến 28

ngày sau liều dùng, các mẫu huyết tương được thu gom để xác định các mức nồng độ kháng thể kháng Tau.

Các mức nồng độ của kháng thể được cho dùng theo liều lượng trong huyết tương của chuột và được đo bằng ELISA chung bằng cách sử dụng lớp phủ kháng thể kháng muIgG2a của chuột, sau đó là bổ sung các mẫu huyết tương bắt đầu ở mức pha loãng là 1:100, và kết thúc bằng cách bổ sung thể tiếp hợp biotin-kháng thể kháng muIgG2a của chuột, và sau đó, streptavidin được tiếp hợp vào peroxidaza cải ngựa dùng để phát hiện. Thử nghiệm này đã có khoảng đường chuẩn là 0,78-100ng/ml và giới hạn phát hiện là 0,078µg/ml. Các mức nồng độ cũng được đo bằng ELISA đặc hiệu bằng cách sử dụng Tau tái tổ hợp làm lớp phủ, sau đó là bổ sung các mẫu huyết tương bắt đầu ở mức pha loãng là 1:10, và kết thúc bằng cách bổ sung kháng thể kháng mIgG2a của dê được tiếp hợp vào peroxidaza cải ngựa dùng để phát hiện. Thử nghiệm này đã có khoảng đường chuẩn là 0,078-10ng/ml và giới hạn phát hiện là 0,0008µg/ml. Các kết quả bên dưới giới hạn phát hiện này được ghi nhận là nhỏ hơn mức có thể ghi nhận được (LTR).

Kết quả của các thử nghiệm đó được thể hiện ở các Hình 16 và 17. Kháng thể kháng Tau 94B2 mIgG2a đã có mức tiếp xúc và mức thanh thải tương tự ở chuột C57BL/6 loại hoang dại như kháng thể đối chứng kiểu tương đương khi các mức nồng độ được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm chung, nhưng mức tiếp xúc thấp và mức thanh thải nhanh hơn khi các mức nồng độ được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm đặc hiệu. Xem Hình 16. Mức thanh thải được xác định bằng thử nghiệm chung là 4,06ml/ngày/kg và mức thanh thải được xác định bằng thử nghiệm đặc hiệu là 7,53ml/ngày/kg. Kết quả này cho thấy rằng kháng thể có thể trải qua các thay đổi *in vivo* qua thời gian mà gây phương hại cho khả năng của nó trong việc nhận biết đích của nó. Kháng thể kháng Tau 125B11-H3 mIgG2a đã có mức tiếp xúc và mức thanh thải tương tự ở chuột C57BL/6 loại hoang dại như kháng thể đối chứng kiểu tương đương, bất kể thử nghiệm nào đã tạo ra các mức nồng độ. Xem Hình 17. Mức thanh thải được xác định bằng thử nghiệm chung là 4,96ml/ngày/kg và mức thanh thải được xác định bằng thử nghiệm đặc hiệu là 4,90ml/ngày/kg.

Bảng 18 thể hiện các thông số dược động của các kháng thể kháng Tau 37D3-H9, 94B2-C1, và 125B11-H3 ở chuột.

Bảng 18: Các thông số dược động của các kháng thể kháng Tau

	Đường dùng	Thử nghiệm	Cmax (µg/ml)	AUCinf (µg/ml*ngày)	CL hoặc CL/F (ml/ngày/kg)
37D3-H9	IV IP	Chung Chung	185 107	1590 1680	6,31 6,76
94B2-C1	IP IP	Chung Đặc hiệu	151 141	2460 1330	4,06 4,91
125B11-H3	IP IP	Chung Đặc hiệu	127 151	2020 2040	4,96 4,90

Để đánh giá dược động học của các kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE *in vivo*, cho các con khỉ đuôi dài (*Macaca fascicularis*) dùng liều tiêm nhanh trong tĩnh mạch đơn lẻ ở liều lượng là 1mg/kg vào các con khỉ tỉnh táo. Ở các thời điểm khác nhau lên đến 49 ngày sau liều dùng, các mẫu huyết tương được thu gom để xác định các mức nồng độ kháng thể kháng Tau.

Các mức nồng độ của kháng thể được cho dùng theo liều lượng trong huyết tương của khỉ và được đo bằng ELISA chung bằng cách sử dụng lớp phủ kháng thể IgG của cừu kháng kháng thể của người, sau đó là bổ sung các mẫu huyết tương bắt đầu ở mức pha loãng là 1:100, và kết thúc bằng cách bổ sung kháng thể IgG của dê kháng kháng thể của người được tiếp hợp vào peroxidaza cải ngựa dùng để phát hiện. Thử nghiệm này đã có khoảng đường chuẩn là 0,156-20ng/ml và giới hạn phát hiện là 0,02µg/ml. Các kết quả bên dưới giới hạn phát hiện này được ghi nhận là nhỏ hơn mức có thể ghi nhận được (LTR).

Hình 11 thể hiện các kết quả của phép phân tích dược động đối với hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE. Ở Hình 11, mỗi tập hợp của các điểm dữ liệu thể hiện một con vật và các đường thể hiện số trung bình của tất cả các con vật trong nhóm thử nghiệm và kháng thể. Bảng 19 thể hiện các thông số dược động của hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE ở khỉ đuôi dài.

Bảng 19: Các thông số dược động của hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE ở khỉ đuôi dài

Kháng thể	Thử nghiệm	Cmax (µg/ml)	AUCinf (ngày*µg/ml)	CL (ml/ngày/kg)	Vss (ml/kg)
kháng thể kháng gD hlgG4	Chung	34,6	386	2,66	55,5
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	Chung Đặc hiệu	35,7 ± 2,59 35,4 ± 1,37	559 ± 209 419 ± 89,9	1,97 ± 0,743 2,47 ± 0,581	71,9 ± 16,0 60,8 ± 3,49
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	Chung Đặc hiệu	34,5 ± 5,23 33,5 ± 2,72	578 ± 43,5 520 ± 39,0	1,74 ± 0,125 1,93 ± 0,139	60,5 ± 1,87 56,5 ± 4,90

Ví dụ 8: Quá trình xác định đặc điểm epitop thêm của Kháng thể kháng Tau

Sau khi so sánh khả năng liên kết 37D3-H9 vào monome Tau được biotin hóa và peptit được biotin hóa (MAPT_10-24), khả năng liên kết của 37D3-H9 vào các peptit được biotin hóa phụ thêm cũng được đánh giá. Các vi đĩa Nunc MaxiSorp 96 lỗ được phủ ở mức 4°C trong khoảng thời gian > 12 giờ bằng Neutravidin được pha loãng đến 2µg/ml trong Dung dịch đệm Natri Carbonat 50mM, độ pH 9,6. Tất cả các lần ủ kế tiếp được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phủ, các đĩa được phong bế bằng Dung dịch đệm Phong bế Superblock™ (PBS) (Thermo Fisher Scientific) trong hai giờ, sau đó, được rửa một cách kỹ lưỡng bằng PBS, Polysorbat 20 0,05%. Sau đó, cho các lỗ tiếp xúc với các peptit Tau được biotin hóa (Bảng 20) hoặc monome Tau được biotin hóa bằng thẻ Avi ở mức 1µg/ml trong một giờ và được rửa như cách trước đó. Các peptit được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp hóa học Fmoc pha rắn tiêu chuẩn (ví dụ, xem tài liệu: Fmoc solid phase peptide synthesis: A practical approach; Chan, W. C., White, P. D., Eds.; Oxford University Press: New York, 2000). Các kháng thể 37D3-H9 mIgG2a và hu37D3-H9.v5 hIgG1, được pha loãng theo dãy nối tiếp từ 500nM đến 50pM trong Dung dịch đệm Phong bế Superblock™ (PBS) 90%, được phép liên kết các lỗ được phủ bằng Tau được biotin hóa trong 90 phút. Các lỗ được rửa như cách trước đó và kháng thể đã liên kết được phát hiện bằng kháng thể thứ cấp được tiếp hợp với peroxidaza (Invitrogen / Life Technologies) được pha loãng 1/1000 trong Dung dịch đệm Phong bế Superblock™ (lần lượt là IgG của

thỏ kháng kháng thể của chuột hoặc kháng thể IgG của dê kháng kháng thể của người (H+L)). Sau hai mươi phút, các lỗ được rửa như cách trước đó và tín hiệu được phát triển bằng chất nền 2 Hợp phần TMB Microwell (KPL). Làm ngừng các phản ứng bằng quá trình bổ sung axit phosphoric 1M và độ hấp thụ ở mức 450nm được đo bằng thiết bị đọc đĩa SpectraMax M2.

Bảng 20: Các trình tự peptit

Trình tự MAPT	Trình tự peptit	SEQ ID NO:
MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK	592
MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK	593
MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD	594
MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK	595

Các kết quả của thử nghiệm đó được thể hiện ở Hình 12. Hình 12A thể hiện khả năng liên kết của mỗi kháng thể trong số các kháng thể được chỉ định đối với các peptit được chỉ định. Các kháng thể 37D3-H9 và 94B2-C1 đều thể hiện khả năng liên kết mạnh vào đoạn 10-24 trong thử nghiệm đó, và kháng thể 94B2-C1 cũng đã thể hiện khả năng liên kết mạnh vào đoạn 1-15. Các kháng thể 19F8-C11 và 123E9-A1 đã thể hiện khả năng liên kết mạnh vào đoạn 19-33, trong khi kháng thể 89F4-A1 đã thể hiện khả năng liên kết mạnh vào các đoạn 28-42 và 37-51. Xem Hình 12A. Các kháng thể 37D3-H9 mIgG2a và hu37D3-H9.v5 hIgG1 đều thể hiện khả năng liên kết mạnh vào các đoạn Tau 2-24 và 2-34 và khả năng liên kết yếu hơn vào đoạn 10-24. Xem các Hình 12B và 12C. Kết quả này cho thấy rằng các kháng thể 37D3-H9 mIgG2a và hu37D3-H9.v5 hIgG1 liên kết epitop của Tau trong phạm vi các axit amin 2-24 của protein trưởng thành.

Trong thử nghiệm thay thế quét vào alanin, các đột biến Y18A và L20A được phát hiện thấy là có tác dụng triệt tiêu khả năng liên kết bởi kháng thể của chuột 37D3-H9 vào đoạn Tau (đoạn 2-21), cho thấy rằng kháng thể này tiếp xúc các gốc Tau này. Bằng cách sử dụng

một dãy nối tiếp của các peptit lệch 15mer, đã phát hiện ra rằng kháng thể của chuột 37D3-H9 đã thể hiện khả năng liên kết tương tự vào đoạn 9-23 như vào đoạn 10-24, và cũng đã thể hiện khả năng liên kết vừa vào các đoạn 7-21, 8-22, và 11-25.

Ví dụ 9: Quá trình xác định đặc điểm trên cơ sở tế bào của các kháng thể được làm giống như của người 37D3-H9

Các phương pháp

Nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm và tế bào vùng hồi hải mã sơ cấp và đồng nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm-tế bào vùng hồi hải mã

Các tế bào thần kinh vùng hồi hải mã sơ cấp đã được làm phân ly được điều chế từ các con chuột C57BL/6N bào thai ngày 16-17 loại hoang dại. Các tế bào được dàn mỏng lên trên các bản kính buồng 8 lỗ được phủ bằng PDL/laminin (Biocoat, 354688 Corning) ở mức 25.000 tế bào/lỗ. Các tế bào được dàn mỏng và được duy trì trong NbActiv4 (BrainBits) và một nửa môi trường này được thay thế hai lần mỗi tuần. Tau tái tổ hợp và các kháng thể được áp dụng cho môi trường nuôi cấy này ở các mức phân chia 18 tế bào.

Đối với việc nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm, vỏ não và vùng hồi hải mã từ các con chuột C57BL/6N ngày 1-2 sau sinh được làm phân ly và được nuôi cấy trong FBS 10% trong DMEM trong các bình phản ứng nuôi cấy 225mm^2 trong 10-12 ngày. Các bình phản ứng nuôi cấy này được lắc nhẹ để làm phân ly vi tế bào thần kinh đệm và các tế bào trong FBS 10% trong DMEM được dàn mỏng lại lên trên các bản kính buồng 8 lỗ được phủ bằng PDL/laminin ở mức 30.000 tế bào/lỗ dùng cho quá trình xử lý hình ảnh hoặc các đĩa 48 lỗ không được phủ (3548, Corning) ở mức 100.000 tế bào/lỗ dùng cho thử nghiệm xytokin. 4-5 giờ sau khi dàn mỏng, các tế bào được chuyển sang DMEM có nồng độ glucoza thấp không có huyết thanh và được duy trì qua đêm trước khi xử lý bằng Tau tái tổ hợp và các kháng thể.

Quá trình đồng nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm-tế bào vùng hồi hải mã được điều chế bằng cách dàn mỏng lại vi tế bào thần kinh đệm được làm phân ly từ các bình phản ứng nuôi cấy 225mm^2 lên trên các tế bào thần kinh vùng hồi hải mã sơ cấp 18 DIV trong các buồng bản kính 8 lỗ (12.500 vi tế bào thần kinh đệm và 25.000 tế bào thần kinh cho mỗi lỗ). Các môi trường đồng nuôi cấy được xử lý bằng Tau tái tổ hợp và các kháng thể 4 giờ sau khi dàn mỏng vi tế bào thần kinh đệm.

Xử lý in vitro Tau tái tổ hợp và các kháng thể

Đối với các môi trường nuôi cấy tế bào vùng hồi hải mã 18 DIV hoặc các môi trường đồng nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm-tế bào vùng hồi hải mã, Tau dạng oligome tái tổ hợp của người và các kháng thể (500nM mỗi loại ở tỷ lệ 1:1) hoặc các đối chứng được ủ trước trong môi trường nuôi cấy tế bào thần kinh (môi trường được tạo điều kiện từ môi trường nuôi cấy tế bào vùng hồi hải mã 18DIV:NbActiv4 tươi mới ở mức 1:1) trong 1 giờ ở 37°C trước khi chúng được bổ sung vào các tế bào. Các tế bào được ủ với hỗn hợp tau-kháng thể hoặc đối chứng trong môi trường này trong 72 giờ (môi trường nuôi cấy tế bào vùng hồi hải mã) hoặc 48 giờ (môi trường đồng nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm-tế bào vùng hồi hải mã). Các tế bào được rửa bằng PBS ba lần trước khi cố định.

Đối với quá trình nuôi cấy vi tế bào thần kinh đệm, Tau dạng oligome tái tổ hợp của người và các kháng thể hoặc các đối chứng được ủ trước ở mức 125nM mỗi loại (hóa học tế bào miễn dịch/quá trình xử lý hình ảnh) hoặc 250nM mỗi loại (thử nghiệm xytokin) trong DMEM có nồng độ glucoza thấp khi thiếu vắng huyết thanh trong 1 giờ ở 37°C trước khi bổ sung vào các tế bào. Đối với hóa học tế bào miễn dịch/quá trình xử lý hình ảnh, các tế bào được ủ với hỗn hợp tau-kháng thể hoặc các đối chứng trong 10 phút và được rửa ba lần bằng PBS trước khi cố định. Đối với thử nghiệm xytokin, các tế bào được ủ với hỗn hợp tau-kháng thể hoặc đối chứng trong 24 giờ và môi trường của mỗi lỗ được thu gom dùng cho thử nghiệm xytokin.

Hóa học tế bào miễn dịch, xử lý hình ảnh, và định lượng

Các tế bào được cố định bằng paraformaldehyt 4% trong PBS trong 15 phút và được làm tăng độ thấm bằng Triton X-100 0,1% trong PBS trong 10 phút. Huyết thanh lừa 10% được sử dụng cho việc phong bế và các tế bào được ủ với các kháng thể sơ cấp trong PBS qua đêm ở 4°C, sau đó là quá trình ủ với các kháng thể thứ cấp được đánh dấu bằng hợp chất huỳnh quang Alexa chống lại loại thích hợp được phát triển ở lừa (Invitrogen). Các kháng thể sơ cấp được sử dụng là kháng thể kháng tau (DAKO), tau của thỏ kháng kháng thể của người được phát triển chống lại vùng đầu tận cùng N của tau của người trải dài qua các axit amin 11-24, kháng thể kháng MAP2 (ab5392, Abcam), và kháng thể kháng Iba-1 (ab5076, Abcam). Các bản kính này được gắn Prolong Gold DAPI (P36935, Invitrogen) và lá kính đậy số 1.

Quá trình xử lý hình ảnh đồng tiêu huỳnh quang được thực hiện với LSM780 (Carl Zeiss, Inc.) bằng cách sử dụng phần mềm Zen 2010 (Carl Zeiss, Inc.). Đối với quá trình xử lý hình ảnh các môi trường nuôi cấy tế bào vùng hồi hải mã và các môi trường đồng nuôi cấy

vi tế bào thần kinh đệm-tế bào vùng hồi hải mã, 5 hình ảnh chồng kiểu z ở các khoảng gián cách 0,98µm được thu gom bằng cách sử dụng các vật kính Plan Apochromat 20x/0,8 M27. Đối với thử nghiệm phân đoạn MAP2, hình ảnh chiếu z có cường độ tối đa được tạo ra cho chồng hình ảnh và được phân tích bằng cách sử dụng Metamorph (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Bộ lọc trung vị và phép giải chập láng giềng gần nhất được sử dụng cho việc làm giảm tạp nhiễu. Chiều dài sợi trục thần kinh và chiều dài thân tế bào được phân tích bằng cách sử dụng cấu kiện về sự tăng trưởng ra ngoài của sợi trục thần kinh sau đó là quá trình xử lý hình thái học. Các đoạn nhỏ hơn 15 điểm ảnh (6,225µm) được chuẩn hóa theo tổng độ dài tín hiệu để thu được số đo của quá trình phân đoạn MAP2.

Vi tế bào thần kinh đệm được xử lý hình ảnh bằng vật kính α-Plan Apochromat 100x/1,46 M27. Quá trình định lượng mức hấp thụ tau tái tổ hợp ở các tế bào được thực hiện với Image J (1,43u, 64-bit, National Institute of Health). Các ROI của diện tích tế bào được vẽ bằng cách thủ công bằng cách sử dụng tín hiệu Iba-1 làm chuẩn tham chiếu. Diện tích và cường độ đã được tính tích phân của tính phản ứng miễn dịch của tau của ROI được đo để thu được tính phản ứng miễn dịch của tau được chuẩn hóa theo diện tích. Tất cả các phân tích được thực hiện mà không hay biết về các điều kiện thử nghiệm.

Kết quả

Các kết quả của thử nghiệm được thể hiện ở Hình 13. Như được thể hiện trong Hình 13A, các kháng thể có chức năng tác động đầy đủ là không có tính bảo vệ trước độc tính Tau trong các môi trường đồng nuôi cấy tế bào thần kinh-vi tế bào thần kinh đệm. Hình 13B thể hiện các hình ảnh về các môi trường đồng nuôi cấy tế bào thần kinh-vi tế bào thần kinh đệm được cho tiếp xúc với Tau dạng oligome và các kháng thể (các ô dưới cùng). Kháng thể 37D3-H9 hIgG4 và hu37D3-H9 hIgG1 (N297G), kháng thể này thiếu chức năng tác động, có tính bảo vệ trước độc tính Tau, trong khi 37D3-H9 hIgG1 thì không.

Ví dụ 10: Mức giảm phụ thuộc liều lượng của bệnh học về Tau ở các con chuột chuyển gen Tau được cho dùng 37D3-H9 IgG2a hoặc 37D3-H9 IgG2a DANG

Các con chuột chuyển gen biểu hiện Tau P301L của người dưới gen khởi đầu Thy1 (Tau P301L-Tg) được duy trì trên nền C57BL/6N (Charles River). Tau P301L-Tg và các con chuột cùng một lứa loại hoang dại được phân bổ vào các nhóm điều trị và được cho dùng theo liều lượng một lần hằng tuần theo kiểu trong màng bụng (i.p.) bằng đối chứng-IgG2a (kháng thể kháng gp120) ở mức 30mg/kg, kháng thể kháng tau 37D3-H9 WT IgG2a ở mức

3, 10 hoặc 30mg/kg, kháng thể kháng tau 37D3-H9 DANG IgG2a ở mức 3, 10 hoặc 30mg/kg. DANG được dùng để chỉ các đột biến D265A/N297G ở IgG2a, dạng này triệt tiêu chức năng tác động. Tất cả các dung dịch tạo liều lượng kháng thể được điều chế trong histidin 10mM độ pH 5,8, sucroza 6%, Tween 20 0,02% ở nồng độ là 10mg/ml. Việc điều trị bắt đầu ở 13 tuần tuổi. Các nhóm chuột trong nghiên cứu *in vivo* là những con đực và được sắp xếp so le thành 3 đoàn hệ. Ngoài ra, thu hoạch 3 con chuột chuyển gen TauP301L ở thời điểm 3 tháng tuổi mà không trải qua quá trình điều trị bất kỳ để xác định mức đường chuẩn của bệnh học ở thời điểm khởi đầu điều trị.

Để thu hoạch mô, các con chuột được gây tê bằng tribromoetanol 2,5% (0,5ml cho mỗi 25g thể trọng) và được truyền dịch theo kiểu qua tim bằng PBS. Não được thu hoạch và chia đôi. Bán cầu não phải được cố định trong paraformaldehyt 4% qua đêm ở 4°C, sau đó, được chuyển sang dung dịch muối được đệm phosphat trước khi xử lý cho phương pháp hóa mô miễn dịch. Bán cầu não trái được phẫu tích nhỏ thêm trên nước đá, sau đó, được làm đông lạnh ở -80°C dùng cho phép phân tích hóa sinh. Các kẹp đuôi được lấy ra khỏi tất cả các con chuột để xác nhận kiểu gen.

Nửa phần não dọc được vùi nhiều lần vào cơ chất gelatin bằng cách sử dụng các khối MultiBrain® (NeuroScience Associates, Knoxville, TN) và được cắt theo kiểu ngang đứng ở độ dày 25µm. Trong phạm vi mỗi khối, vị trí não được lấy ngẫu nhiên so với kiểu gen và phương pháp điều trị. Các phần cắt nổi tự do của các nửa phần não dọc của chuột riêng biệt hoặc của các khối MultiBrain® được nhuộm như được mô tả trước đó (Le Pichon et al., 2013, PLoS One, 8(4): e62342), nhưng với các lần rửa trong PBS thay vì dung dịch muối được đệm Tris và các lần ủ kháng thể sơ cấp ở 4°C thay vì nhiệt độ trong phòng. Kháng thể sơ cấp là kháng thể kháng pTau212/214 của thỏ (do nội bộ tổ chức tạo ra; 0,01µg/ml). Để tránh mức nhuộm nền cao, trong trường hợp các kháng thể sơ cấp của chuột mà đặc hiệu với kiểu phụ, chúng tôi đã sử dụng kháng thể thứ cấp đặc hiệu với kiểu phụ tương ứng (ví dụ, IgG3 được biotin hóa kháng kháng thể của chuột, Betyl A90-111B).

Các bản kính được nhuộm kiểu hóa mô miễn dịch được xử lý hình ảnh bằng cách sử dụng hệ thống quét bản kính toàn bộ Leica SCN400 (Leica Microsystems; Buffalo Grove, IL) ở mức phóng đại 200x có độ phân giải là 0,5µm/điểm ảnh. Các vùng đang được quan tâm (ROI) được vẽ bằng cách thủ công trên 4 mức tế bào vùng hồi hải mã trùng khớp cho mỗi con vật, và lượng nhuộm ở các ROI này được định lượng theo phương thức được tự động hóa bằng cách sử dụng hai chỉ tiêu được mô tả dưới đây. Tất cả phép phân tích hình ảnh

được thực hiện mà không hay biết về kiểu gen và các nhóm điều trị. Đối với phép phân tích diện tích điểm ảnh dương dùng cho việc định lượng các lần nhuộm IHC, các hình ảnh kỹ thuật số về các phần cắt não được đánh dấu kháng thể được phân tích như được mô tả trước đó (Le Pichon et al., 2013). Diện tích tính theo phần trăm đã được nhuộm được tính toán bằng cách chuẩn hóa tổng các điểm ảnh dương theo tổng diện tích điểm ảnh của ROI. Cường độ đã được tính tích phân được tính toán bằng cách sử dụng định luật Beer-Lambert, *độ hấp thụ = −log(cường độ ánh sáng được truyền / cường độ ánh sáng tới)*, đối với chỉ các diện tích điểm ảnh dương mà thôi.

Các kết quả của thử nghiệm đó được thể hiện ở Hình 14. Việc cho dùng kháng thể kháng tau 37D3-H9 WT IgG2a hoặc kháng thể kháng tau 37D3-H9 DANG IgG2a đã đem lại mức giảm phụ thuộc liều lượng của pTau212/214 trong vùng hồi hải mã.

Ví dụ 11: Các biến thể 37D3-H9 kappa 1 được làm giống như của người

Các biến thể kháng thể đã được làm giống như của người dựa trên hu37D3-H9.v1, kháng thể này có chuỗi nhẹ kappa 1, được tạo ra và được kiểm tra về tính ổn định N[28]. Dạng xếp thẳng hàng của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của ba biến thể được kiểm tra với hu37D3-H9.v1 được thể hiện ở Hình 18. Ba biến thể khác biệt với nhau ở vùng biến đổi của chuỗi nhẹ: hu37D3.v39 chứa đột biến F33L, hu37D3.v40 chứa đột biến G29T và hu37D3.v41 chứa đột biến N30Q.

Các mẫu kháng thể được tạo ứng suất nhiệt, như sau. Các mẫu được trao đổi dung dịch đệm vào histidin axetat 20mM, sucroza 240mM, độ pH 5,5 và được pha loãng đến nồng độ là 1mg/ml. Một ml của mẫu được tạo ứng suất ở 40°C trong 2 tuần và mẫu thứ hai được lưu trữ ở -70°C trong vai trò là đối chứng. Sau đó, cả hai mẫu được phân giải bằng cách sử dụng trypsin để tạo ra các peptit mà có thể được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích sắc ký lỏng (LC) - phép đo phổ khối (MS). Đối với mỗi peptit trong thời gian lưu mẫu, từ LC cũng như khối lượng chính xác có độ phân giải cao và thông tin phân đoạn ion của peptit (thông tin trình tự axit amin) là có được trong phương pháp MS. Các phổ sắc ký ion được trích xuất (XIC) được lấy đối với các peptit đang được quan tâm (ion peptit nguyên thể và ion peptit được cải biến) từ các tập hợp dữ liệu ở mức cửa sổ là ±10 phần triệu và các đỉnh được tính tích phân để xác định diện tích. Tỷ lệ phần trăm tương đối của dạng cải biến được tính toán đối với mỗi mẫu bằng cách lấy (diện tích của peptit được cải biến) chia cho (diện tích của peptit được cải biến cộng với diện tích của peptit nguyên thể) nhân với

100. Sau đó, các tỷ lệ phần trăm tương đối này được đem so sánh giữa mẫu đối chứng (t=0) và mẫu được tạo ứng suất (t=2 tuần). Các tỷ lệ phần trăm được thể hiện thì thể hiện trị số được tạo ứng suất (t=2 tuần) trừ đi trị số đối chứng (t=0). Các kết quả được thể hiện ở Bảng 21. Các kết quả biểu lộ rằng đột biến F33L là hữu hiệu dùng để làm giảm mức khử amit ở các chuỗi nhẹ được làm giống như của người kappa 1.

Bảng 21 – Tính ổn định của các biến thể hu37D3-H9.v1 trong các xét nghiệm ứng suất dùng cho quá trình khử amit.

Kháng thể		Sự tăng về mức khử amit của $N^{28}G^{29}N^{30}$ chuỗi nhẹ
hu37D3.v39	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 2,7 % N^{30}: Không phát hiện thấy mức tăng đáng kể nào
hu37D3.v40	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 12,1 % N^{30}: 3,9 %
hu37D3.v41	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 6,0 % N^{30}: Gốc được thay thế bằng glutamin

Ái lực của các biến thể kháng thể đã được làm giống như của người được đo ở 25°C bằng cách sử dụng công cụ Biacore T200, kit bắt FAb của người của GE Biacore, và chip Series S CM5. Các kháng thể được pha loãng đến 1µg/ml trong HBSP (HEPES 10mM độ pH7,4, NaCl 150mM, Tween 20 0,05%) và được bắt ở tốc độ dòng chảy là 10µl/phút trong 180 giây. Dữ liệu động học được thu thập đối với monome Tau của người được tiêm ở mức 1,2, 3,7, 11, 33 và 100nM trong HBSP bằng cách sử dụng hệ phương pháp Động lực học Chu kỳ Đơn lẻ và tốc độ dòng chảy là 30µl/phút. Mỗi nồng độ của monome Tau được tiêm trong khoảng thời gian là 3 phút và hiện tượng phân ly được theo dõi trong mười phút. Giữa các chu kỳ, bề mặt được tái tạo với hai lần tiêm một phút liên tiếp Glyxin 10mM độ pH2,1. Dữ liệu được vẽ theo điểm theo mô hình liên kết 1:1 bằng cách sử dụng phần mềm BIAevaluation. Mỗi kháng thể được phân tích hai lần trong thử nghiệm này; dữ liệu ở Bảng 22 được thể hiện ở dạng giá trị trung bình ± khoảng.

Bảng 22: Các ái lực của các biến thể hu37D3-H9.v1 đối với Tau dạng monome

	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)
hu37D3.v1 hIgG1	2,3 ± 0,3	6 ± 0,5 x10^5	1 ± 0,1 x10^{-3}
hu37D3.v1 hIgG4	2,3 ± 0,3	6 ± 0,2 x10^5	1 ± 0,1 x10^{-3}
hu37D3.v39 hIgG4.YTE	1,9 ± 0,2	6 ± 0,6 x10^5	1 ± 0,02 x10^{-3}
hu37D3.v40 hIgG4.YTE	4,4 ± 0,5	8 ± 0,9 x10^5	3 ± 0,02 x10^{-3}
hu37D3.v41 hIgG4.YTE	5,4 ± 0,3	9 ± 1,2 x10^5	5 ± 0,3 x10^{-3}

Ví dụ 12: Dược động học và dược lực học của hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE ở khỉ đuôi dài

Để đánh giá dược động học và dược lực học của các kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE *in vivo*, năm con khỉ đuôi dài tỉnh táo (*Macaca fascicularis*) cho mỗi nhóm được cho dùng liều tiêm nhanh trong tĩnh mạch đơn lẻ ở liều lượng là 50mg/kg trong pha thứ nhất. Kháng thể kháng gD hIgG4 được sử dụng làm đối chứng, cũng ở liều lượng là 50mg/kg. Ở các thời điểm khác nhau lên đến 35 ngày sau liều dùng, mẫu huyết tương và mẫu CSF được thu gom để xác định các mức nồng độ kháng thể kháng Tau. Sau lần thu gom mẫu cuối cùng, cho phép các con vật hồi phục trong 63-64 ngày trước khi khởi đầu pha thứ hai. Trong pha thứ hai, 15 con vật từ pha thứ nhất, cộng với 3 con vật phụ thêm, được chia thành hai nhóm; nhóm thứ nhất (n=9) được cho dùng kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P và nhóm thứ hai (n=9) được cho dùng kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE, cả hai đều ở mức 50mg/kg. Não của 4 hoặc 5 con vật cho mỗi nhóm được thu hoạch ở thời điểm 2 ngày và 10 ngày sau liều dùng.

Kháng thể IgG4 của người trong huyết tương của khỉ đuôi dài, CSF, và chất thuần nhất của não (được mô tả dưới đây) được đo bằng ELISA bằng cách sử dụng lớp phủ kháng thể IgG của cừu kháng kháng thể của người được hấp phụ kháng thể của khỉ, sau đó là bổ sung các mẫu huyết tương bắt đầu ở mức pha loãng là 1:100, mẫu CSF bắt đầu ở mức pha loãng là 1:20, hoặc các mẫu chất thuần nhất của não bắt đầu ở mức pha loãng là 1:10, và kết thúc bằng cách bổ sung kháng thể IgG của dê kháng kháng thể của người được tiếp hợp vào peroxidaza cải ngựa được hấp phụ với khỉ dùng để phát hiện. Màu được làm hiện rõ bằng cách sử dụng 3,3',5,5'-tetrametylbenzidin và được trung hòa bằng cách sử dụng axit phosphoric 1M. Các mẫu được đọc ở mức 450/620nm. Thử nghiệm này có khoảng đường chuẩn là 0,156-20ng/ml và giới hạn phát hiện là 0,02ug/ml đối với huyết tương, 0,003µg/ml

đối với CSF, và 0,002µg/ml đối với chất thuần nhất của não. Các kết quả dưới mức nồng độ này được ghi nhận là nhỏ hơn mức có thể ghi nhận được (LTR).

Các kết quả của phép phân tích dược động được thể hiện ở Hình 19A (huyết tương) và 19B (CSF), và ở các Bảng 23 và 24. Các con vật mà bị nghi là dương tính với kháng thể kháng trị liệu (ATA+) thì bị loại trừ khỏi phép phân tích. Các dữ liệu này thể hiện rằng việc đưa các đột biến YTE vào vùng Fc của hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P đã làm chậm tốc độ thanh thải ngoại vi và tốc độ thanh thải CSF của kháng thể là khoảng chừng hai lần.

Bảng 23: Mức thanh thải huyết tương trung bình (± SD) và các số ước lượng C_{max} sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Kháng thể	Mức thanh thải huyết tương (ml/ngày/kg)	C_{max} (µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	1,67 ± 0,415	1950 ± 174
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	2,09 ± 0,229	1970 ± 144
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	1,12 ± 0,233	1850 ± 156

Bảng 24: Các số ước lượng C_{max} của CSF trung bình (± SD) sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Kháng thể	C_{max} (µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	1,39 ± 0,751
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	0,910 ± 0,552
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	± 1,93

Nồng độ trong não của các kháng thể ở thời điểm 2 và 10 ngày sau khi tiêm được xác định như sau. Mô não được cân và sau đó, được làm thuần nhất trong NP-40 1% trong dung dịch muối được đệm phosphat chứa các viên nén hỗn hợp chất ức chế proteaza không có EDTA loại Mini cOmplete™. Sau đó, các mẫu não đã được làm thuần nhất được quay ở 4°C trong 1 giờ trước khi quay tròn ở mức 14.000 vòng/phút trong 20 phút. Dịch nổi ở trên được phân lập dùng cho phương pháp đo kháng thể trong não bằng ELISA, như được mô tả trên đây. Các kết quả của thử nghiệm đó được thể hiện ở các Hình 21A-D. Nồng độ của kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE trong não, và tỷ lệ của nồng độ trong

não:nồng độ trong huyết tương của kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE theo xu hướng cao hơn kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.

Đáp ứng dược lực học trong huyết tương cũng được xác định. Nồng độ của Tau tổng trong huyết tương K_2EDTA được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang (electrochemiluminescence-ECL) (Roche Professional Diagnostics (RPD), Penzberg, Đức). Thử nghiệm miễn dịch Elecsys® được kiểm chứng dùng cho quá trình định lượng Tau tổng trong CSF của người, và bởi vì tính tương tự giữa Tau của người và Tau của khỉ đuôi dài, được xem là có thể chấp nhận được đối với phương pháp đo Tau của khỉ đuôi dài trong CSF và huyết tương. Thử nghiệm này bắt và phát hiện các axit amin 159-224 của Tau của người và Tau của khỉ đuôi dài, một vùng có mặt trong tất cả các dạng đồng đẳng đã biết, độc lập với trạng thái phosphoryl hóa. Giới hạn phát hiện dưới (lower detection limit-LDL) của thử nghiệm là 1,01pg/ml. Thử nghiệm này có tính dung nạp đối với 15,0mg/ml hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE.

Các kết quả của phép phân tích dược lực được thể hiện ở Hình 20. Có 3 con vật cho mỗi nhóm sau khi loại trừ các con vật bị nghi là ATA+, và một con vật khác mà thiếu các trị số đường chuẩn. Đáng ngạc nhiên là, trong ngày thứ nhất của thời gian cho dùng theo liều, các mức Tau trong huyết tương tăng đến một mức độ cao hơn ở các con vật được điều trị bằng biến thể YTE so với biến thể không phải YTE. Ngoài ra, kết quả đó không được dự đoán từ đáp ứng dược động học (Hình 20), khi mà PK là tương tự giữa các biến thể này ở các thời điểm sớm. Một đáp ứng mạnh mẽ hơn được duy trì ở các con vật được điều trị bằng biến thể YTE trong toàn bộ khoảng thời gian lấy mẫu.

Ví dụ 13: Dược động học và dược lực học của hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE trong não khỉ đuôi dài

Để đánh giá dược động học của kháng thể trong não, mười hai con khỉ đuôi dài tỉnh táo (*Macaca fascicularis*) cho mỗi nhóm được cho dùng liều tiêm nhanh trong tĩnh mạch đơn lẻ của hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE ở liều lượng là 50mg/kg. Kháng thể kháng gD hIgG4 được sử dụng làm đối chứng, cũng ở liều lượng là 50mg/kg. Ở các thời điểm khác nhau lên đến 42 ngày sau liều dùng, các mẫu huyết tương được thu gom để xác định các mức nồng độ kháng thể kháng Tau. Ngoài ra, ở các thời điểm khác nhau lên đến 42 ngày, 2 con khỉ được làm chết và nồng độ kháng thể trong não và nồng độ kháng thể trong CSF được xác định.

Các mức nồng độ kháng thể được xác định về cơ bản như được mô tả ở Ví dụ 12.

Hình 22A-B thể hiện nồng độ của kháng thể trong não khỉ đuôi dài ở các thời điểm khác nhau sau liều dùng, được vẽ đồ thị theo thang đo logarit (A) và thang đo tuyến tính (B).

Bảng 25 thể hiện các thông số nồng độ trong não.

Bảng 25: Các số ước lượng thông số PK não trung bình (± SD) sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	AUCall (ngày*µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	0,175±0,02	4,26±0,35
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0,12.±0,03	3,88±0,89

Kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE đã thể hiện nồng độ trong não tăng ở thời điểm chấm dứt, so với kháng thể kháng gD.

Nồng độ của các kháng thể ở các vùng khác nhau của não, bao gồm cả vùng hồi hải mã, tiểu não, và vùng vỏ não trán, cũng được xác định. Hình 23A-C và các Bảng 26 đến 28 thể hiện các kết quả của phép phân tích đó.

Bảng 26: Các số ước lượng thông số PK vùng hồi hải mã trung bình sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	AUCall (ngày*µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	0,159	3,95
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0,087	2,87

Bảng 27: Các số ước lượng thông số PK tiểu não trung bình sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	AUCall (ngày*µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	0,196	4,30
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0,139	4,56

Bảng 28: Các số ước lượng thông số PK vùng vỏ não trán trung bình sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	AUCall (ngày*µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	0,17	4,65
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0,138	4,22

Các kết quả của thử nghiệm đó thể hiện mức tiếp xúc của các vùng khác nhau của não với kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE sau một lần tiêm IV đơn lẻ. Các mức tiếp xúc tổng thể trong não là có thể so sánh được suốt cả hai nhóm, tuy nhiên, tương tự với các quan sát trong huyết tương, có mức tăng hai lần về nồng độ kháng thể trong não ở thời điểm chấm dứt ở các con vật được cho dùng theo liều lượng bằng kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE, so với kháng thể gD. Xem Hình 23. Các kết quả này cho thấy việc duy trì các mức nồng độ thấp nhất cao hơn (chấm dứt) trong não sau khi cho dùng theo liều bằng kháng thể YTE.

Nồng độ của các kháng thể trong CSF và huyết tương qua thời gian cũng được xác định. Các Hình 23D (CSF) và 23E (huyết tương) và các Bảng 29 và 30 thể hiện các kết quả của phép phân tích đó.

Bảng 29: Các số ước lượng thông số PK CSF trung bình sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	AUCall (ngày*µg/ml)
kháng thể kháng gD hIgG4	1,270	18,400
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	3,980	21,100

Bảng 30: Các số ước lượng thông số PK huyết tương trung bình sau liều lượng tiêm nhanh vào tĩnh mạch đơn lẻ

Nhóm	Cmax (µg/ml)	Tmax Ngày	AUCall (ngày*µg/ml)	Chấm dứt (Ngày 43) µg/ml
kháng thể kháng gD hIgG4	0,175±0,02	2	4,26±0,35	36,3±14,1
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0,12.±0,03	3	3,88±0,89	89,4±42,3

Lần nữa, tương tự với dược động học của huyết tương và dược động học của não, có nồng độ kháng thể được làm tăng hai lần trong CSF và huyết tương ở thời điểm chấm dứt ở các con vật được cho dùng theo liều lượng bằng kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE, so với kháng thể kháng gD. Xem Hình 23.

Bằng cách sử dụng các mẫu huyết tương được thu gom từ các con khỉ đuôi dài, dược lực học huyết tương của kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE và kháng thể đối chứng sau một liều lượng vào trong tĩnh mạch 50mg/kg đơn lẻ được đánh giá. Tau trong huyết tương được định lượng bằng cách sử dụng thử nghiệm miễn dịch Elecsys® được bàn luận ở Ví dụ 12.

Các kết quả của phép phân tích dược lực học được thể hiện ở Hình 24A-B. Hình 24A thể hiện tổng nồng độ Tau trong huyết tương trung bình, được chuẩn hóa theo đường chuẩn. Hình 24B thể hiện tổng nồng độ Tau trong huyết tương ở các con khỉ riêng biệt trong nghiên cứu này, được chuẩn hóa theo đường chuẩn. Tương tự với các kết quả được quan sát ở Ví dụ 12, việc cho dùng kháng thể hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE đã đem lại các mức Tau trong huyết tương được làm tăng một cách đáng kể. Trong khi không có ý định chịu sự ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các dữ liệu này cho thấy rằng hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE liên kết vào Tau trong não, và vì vậy Tau được thanh thải từ não vào phần ngoại vi. Kết quả này là nhất quán với độ gắn kết với đích trong não bởi hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE.

Mặc dù sáng chế trên đây đã được mô tả ở một số chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ vì mục đích là sự rõ ràng để hiểu được, nhưng không nên hiểu các phần mô tả và ví dụ là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phần bộc lộ về tất cả các patent và tài liệu chuyên ngành khoa học được trích dẫn trong bản mô tả này rõ ràng được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Bảng về các Trình tự

SEQ ID NO	Phần mô tả	Trình tự
2	Epitop Tau của người (2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
4	Epitop Tau của khỉ đuôi dài (2-24)	AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK
10	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 37D3-H9	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
11	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 37D3-H9	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
12	HVR-H1 của 37D3-H9	SYGMS
13	HVR-H2 của 37D3-H9	TINSGGTYTYYPDSVKG
14	HVR-H3 của 37D3-H9	SYSGAMDY
15	HVR-L1 của 37D3-H9	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	HVR-L2 của 37D3-H9	KVSNRFS
17	HVR-L3 của 37D3-H9	FQGSLVPWT
20	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 37D3-H9b	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED

		TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
21	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 37D3-H9b	EDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
22	HVR-H1 của 37D3-H9b	SYGMS
23	HVR-H2 của 37D3-H9b	TINSGGTYTYYPDSVKG
24	HVR-H3 của 37D3-H9b	SYSGAMDY
25	HVR-L1 của 37D3-H9b	RSSQSIVHSNGNTYFE
26	HVR-L2 của 37D3-H9b	KVSNRFS
27	HVR-L3 của 37D3-H9b	FQGSLVPWT
30	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 11E10-B8	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISGGGSYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAVSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
31	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 11E10-B8	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
32	HVR-H1 của 11E10-B8	SYGMS
33	HVR-H2 của 11E10-B8	TISGGGSYTYYPDSVKG
34	HVR-H3 của 11E10-B8	SYDGAMDY
35	HVR-L1 của	RSSQSIVHSNGNTYLE

	11E10-B8	
36	HVR-L2 của 11E10-B8	KVSNRFS
37	HVR-L3 của 11E10-B8	FQGSHVPWT
40	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 61E7-C4 và 54C1-H11	EVQLVESGGD LVKPGGSLKV SCVASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLDWVAT ISSGGNYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCASSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
41	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 61E7-C4 và 54C1-H11	DTVMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYTVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
42	HVR-H1 của 61E7-C4 và 54C1-H11	SYGMS
43	HVR-H2 của 61E7-C4 và 54C1-H11	TISSGGNYTYYPDSVKG
44	HVR-H3 của 61E7-C4 và 54C1-H11	SYSGAMDY
45	HVR-L1 của 61E7-C4 và 54C1-H11	RSSQSIVHSNGNTYLE
46	HVR-L2 của 61E7-C4 và 54C1-H11	TVSNRFS
47	HVR-L3 của 61E7-C4 và 54C1-H11	FQGSHVPWT
50	Vùng biến đổi của	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS

	chuỗi nặng (VH) 3A4-H4	SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYFCATSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
51	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 3A4-H4	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTLVP WTFGGGTKLE IK
52	HVR-H1 của 3A4-H4	SYGMS
53	HVR-H2 của 3A4-H4	TISSGGTYTYYPDSVKG
54	HVR-H3 của 3A4-H4	SYDGAMDY
55	HVR-L1 của 3A4-H4	RSSQNIVHSNGNTYLE
56	HVR-L2 của 3A4-H4	KVSNRFS
57	HVR-L3 của 3A4-H4	FQGTLVPWT
60	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 19H6-F7	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAPSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
61	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 19H6-F7	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
62	HVR-H1 của 19H6-F7	SYGMS
63	HVR-H2 của 19H6-F7	TISSGGTYTYYPDSVKG
64	HVR-H3 của	SYDGAMDY

	19H6-F7	
65	HVR-L1 của 19H6-F7	RSSQSIVHSNGNTYLE
66	HVR-L2 của 19H6-F7	KVSNRFS
67	HVR-L3 của 19H6-F7	FQGSLVPWT
70	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 94B2-C1	EVQLQQSGPE LVKPGASMKI SCKASGYSLT GYTMNWVKQS HGKNLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGKATL TVDKSSNTAY MELLSLTFED SAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSA
71	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 94B2-C1	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
72	HVR-H1 của 94B2-C1	GYTMN
73	HVR-H2 của 94B2-C1	LISPYNGVTSYNQKFKG
74	HVR-H3 của 94B2-C1	QGAY
75	HVR-L1 của 94B2-C1	KSSQSLLDSDGKTYLN
76	HVR-L2 của 94B2-C1	LVSKLDS
77	HVR-L3 của 94B2-C1	WQGTHFPWT
80	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 125B11-H3	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASRFIFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTTYWGQGTT LTVSS
81	Vùng biến đổi của	DIVMTQSQKF LSTSVGDRVN ITCKASQNVG

	chuỗi nhẹ (VL) 125B11-H3	TAVAWYQQKP GQSPGLLIYS ASIRYTGVPD RFTGNGSGTD FTLTISDMQS EDLADYFCQQ FRTYPYTFGG GTKLEIK
82	HVR-H1 của 125B11-H3	NYWMN
83	HVR-H2 của 125B11-H3	QIRLKSDNYA THYAESVKG
84	HVR-H3 của 125B11-H3	GTTY
85	HVR-L1 của 125B11-H3	KASQNVGTAVA
86	HVR-L2 của 125B11-H3	SASIRYT
87	HVR-L3 của 125B11-H3	QQFRTYPYT
90	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 113F5-F7	EVKLEESGGG LVQPGGSMRL SCVASEFTFS NYWMNWIRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDASNFS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTSYWGQGTT LTVSS
91	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 113F5-F7	DIVMTQSQKI MSTSVGDRVS ITCKASQNVG TAVAWYQQRP GHSPKLLIYS ASRRFSGVPD RFTGSGSGTD FTLTIINVQS EDLADYFCQQ FSTYPYTFGV GTKLEIK
92	HVR-H1 của 113F5-F7	NYWMN
93	HVR-H2 của 113F5-F7	QIRLKSDNYATHYAESVKG
94	HVR-H3 của 113F5-F7	GTSY
95	HVR-L1 của 113F5-F7	KASQNVGTAVA
96	HVR-L2 của	SASRRFS

	113F5-F7	
97	HVR-L3 của 113F5-F7	QQFSTYPYT
100	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 26C1-B11	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
101	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 26C1-B11	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
102	HVR-H1 của 26C1-B11	DYYMY
103	HVR-H2 của 26C1-B11	WIDPENGDTE YFPKFQG
104	HVR-H3 của 26C1-B11	WRARATNSAL DY
105	HVR-L1 của 26C1-B11	KSSQSLLDSD GKTYLN
106	HVR-L2 của 26C1-B11	LVSKLDS
107	HVR-L3 của 26C1-B11	WQGTHFPWT
110	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 26C1-C8	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
111	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 26C1-C8	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
112	HVR-H1 của	DYYMY

	26C1-C8	
113	HVR-H2 của 26C1-C8	WIDPENGDTE YFPKFQG
114	HVR-H3 của 26C1-C8	WRARATNSAL DY
115	HVR-L1 của 26C1-C8	KSSQSLLDSD GKTYLN
116	HVR-L2 của 26C1-C8	LVSKLDS
117	HVR-L3 của 26C1-C8	WQGTHFPWT
120	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 30G1-B2	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFT DYEMYWVKQT PVHGLEWIGA IDPETGDTAY NQKFKGKATL TADKSSNTAY MELRSLTSED SAVYYCIRQY GNWFPYWGQG TLVTVSA
121	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 30G1-B2	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HANGNTYLHW FLQKPGLSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGG GSGTDFTLKI TRLEAEDLGV YFCSQSTHVP FTFGSGTKLE IK
122	HVR-H1 của 30G1-B2	DYEMY
123	HVR-H2 của 30G1-B2	AIDPETGDTAYNQKFKG
124	HVR-H3 của 30G1-B2	QYGNWFPY
125	HVR-L1 của 30G1-B2	RSSQSLVHANGNTYLH
126	HVR-L2 của 30G1-B2	KVSNRFS
127	HVR-L3 của 30G1-B2	SQSTHVPFT
130	Vùng biến đổi của	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFI

	chuỗi nặng (VH) 66F5-A1	DYEMNWVKQT PVHGLEWIGA IDPENGGTAY NQKFKGKAIV TADKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCSGPH FDYWGQGTTL TVSS
131	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 66F5-A1	DIVMTQSPSS LAMSVGQKVT MSCKSSQSLL NSSTQKNYLA WYQQKPGQSP KLLVYFASTR ESGVPDRFIG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA DYFCQQHYST PYTFGGGTKL EIK
132	HVR-H1 của 66F5-A1	DYEMN
133	HVR-H2 của 66F5-A1	AIDPENGGTA YNQKFKG
134	HVR-H3 của 66F5-A1	PHFDY
135	HVR-L1 của 66F5-A1	KSSQSLLNSS TQKNYLA
136	HVR-L2 của 66F5-A1	FASTRES
137	HVR-L3 của 66F5-A1	QQHYSTPYT
140	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 123E9-A1	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD IDPNNGGTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARSA GFGDSFSFWG LGTLVTVSA
141	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 123E9-A1	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGF YYCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
142	HVR-H1 của 123E9-A1	DYYMK
143	HVR-H2 của 123E9-A1	DIDPNNGGTSYNQKFKG
144	HVR-H3 của	SAGFGDSFSF

	123E9-A1	
145	HVR-L1 của 123E9-A1	RSSQSIVHSNGNTYLE
146	HVR-L2 của 123E9-A1	KVSNRFS
147	HVR-L3 của 123E9-A1	FQGSHVPPT
150	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 15C6-A7	EVQLQQSGPE LVKPGASVMM TCKASGYTFT DYYMKWVKQS NGKSLEWIGD LDPYTGGANY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MHLNSLTSED SAVYYCARSR GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
151	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 15C6-A7	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDKFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
152	HVR-H1 của 15C6-A7	DYYMK
153	HVR-H2 của 15C6-A7	DLDPYTGGAN YNQKFKG
154	HVR-H3 của 15C6-A7	SRGYGDSFAY
155	HVR-L1 của 15C6-A7	RSSQNIVHSN GNTYLE
156	HVR-L2 của 15C6-A7	KVSNRFS
157	HVR-L3 của 15C6-A7	FQGSHVPPT
160	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 19F8-B1	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNNGGTLY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQFNSLTSED SAVYYCARSA GYGDSFAYWG QGTLVTVSA

161	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 19F8-B1	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
162	HVR-H1 của 19F8-B1	DYYMK
163	HVR-H2 của 19F8-B1	DLNPNNGGTL YNQKFKG
164	HVR-H3 của 19F8-B1	SAGYGDSFAY
165	HVR-L1 của 19F8-B1	RSSQNIVHSN GNTYLE
166	HVR-L2 của 19F8-B1	KVSNRFS
167	HVR-L3 của 19F8-B1	FQGSHVPPT
170	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 24A11-D5	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPKNGGIIY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVFYCARSG GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
171	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 24A11-D5	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
172	HVR-H1 của 24A11-D5	DYYMK
173	HVR-H2 của 24A11-D5	DLNPKNGGII YNQKFKG
174	HVR-H3 của 24A11-D5	SGGYGDSFAY
175	HVR-L1 của 24A11-D5	RSSQNIVHSN GNTYLE

176	HVR-L2 của 24A11-D5	KVSNRFS
177	HVR-L3 của 24A11-D5	FQGSHVPPT
180	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 126F11-G11	EVQLQQSGAE LVRPGASVKL SCTASGFNIK DDYMHWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY ASKFQGKATI TTDTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCLDFA YGYWGQGTTL TVSS
181	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 126F11-G11	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP PAFGGGTKLE IK
182	HVR-H1 của 126F11-G11	DDYMH
183	HVR-H2 của 126F11-G11	WIDPENGDTE YASKFQG
184	HVR-H3 của 126F11-G11	FAYGY
185	HVR-L1 của 126F11-G11	RSSQSIVHSN GNTYLE
186	HVR-L2 của 126F11-G11	KVSNRFS
187	HVR-L3 của 126F11-G11	FQGSHVPPA
190	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 89F4-A1	EVQLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKSNNYAA YFADSVKDRF TISRDDSQTM LYLQMNNLKS EDTAMYYCVS GGNYVPFAYW GQGTLVTVSA
191	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 89F4-A1	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVF YSSEQRNYLA WYQQKPGQSP KLLISWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQGEDLA VYYCHQYLSS FTFGSGTKLE IK

192	HVR-H1 của 89F4-A1	TYAMN
193	HVR-H2 của 89F4-A1	RIRSKSNNYA AYFADSVKD
194	HVR-H3 của 89F4-A1	GGNYVPFAY
195	HVR-L1 của 89F4-A1	KSSQSVFYSS EQRNYLA
196	HVR-L2 của 89F4-A1	WASTRES
197	HVR-L3 của 89F4-A1	HQYLSSFT
200	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 93A8-D2	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYVNWVKQS HGKGLEWIGL INPNNGRTSY NQNFNDKATL TVDKSSSTAF MDLNSLTSED SAVYYCTREG GTGYWGQGTT LSVSS
201	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 93A8-D2	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPR RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVAAEDLGV YYCWQGTHFP RTFGGGTKLE IK
202	HVR-H1 của 93A8-D2	DYYVN
203	HVR-H2 của 93A8-D2	LINPNNGRTSYNQNFND
204	HVR-H3 của 93A8-D2	EGGTGY
205	HVR-L1 của 93A8-D2	KSSQSLLDSDGKTYLN
206	HVR-L2 của 93A8-D2	LVSKLDS
207	HVR-L3 của 93A8-D2	WQGTHFPRT

210	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 14F5-D9	EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCATSGFTFS DFYMEWVRQS PGKRLEWIAA SKNKANDYTT EYNASVKDRF FVSRDTSQSI LYLQMNALRA EDTAIYYCAR DALGTVFAYW GQGTLVTVSA
211	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 14F5-D9	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTLVP LTFGAGTKLE LK
212	HVR-H1 của 14F5-D9	DFYME
213	HVR-H2 của 14F5-D9	ASKNKANDYT TEYNASVKD
214	HVR-H3 của 14F5-D9	DALGTVFAY
215	HVR-L1 của 14F5-D9	RSSQSLVHSN GNTYLH
216	HVR-L2 của 14F5-D9	KVFNRFS
217	HVR-L3 của 14F5-D9	SQSTLVPLT
220	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 73H6-B8	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTISGFSLT SYGVHWVRQP PGKGLEWLVV IWSDGSTTYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT AMYYCARQGG FITTAYYAMD YWGQGTSVTV SS
221	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 73H6-B8	DIVMSQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSLL NSRTRKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCKQSYNL YTFGGGTKLE IK
222	HVR-H1 của 73H6-B8	SYGVH
223	HVR-H2 của 73H6-B8	VIWSDGSTTY NSALKS

224	HVR-H3 của 73H6-B8	QGGFITTAYY AMDY
225	HVR-L1 của 73H6-B8	KSSQSLLNSR TRKNYLA
226	HVR-L2 của 73H6-B8	WASTRES
227	HVR-L3 của 73H6-B8	KQSYNLYT
230	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 22G7-C9	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT DCSIHWVKQA PGEGLKWMGW INTETGEPSY ADDFKGRFAF SLETSASTAF LQINNLKSED TASYFCGTAY YRYDGALDYW GQGTSVTVSS
231	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 22G7-C9	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASQSVS TSSYSYMHWF QQKPGQPPKL LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDTATY YCQHSWELPW TFGGGTKLEI K
232	HVR-H1 của 22G7-C9	DCSIH
233	HVR-H2 của 22G7-C9	WINTETGEPS YADDFKG
234	HVR-H3 của 22G7-C9	AYYRYDGALD Y
235	HVR-L1 của 22G7-C9	RASQSVSTSS YSYMH
236	HVR-L2 của 22G7-C9	YASNLES
237	HVR-L3 của 22G7-C9	QHSWELPWT
240	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 7A11-C12	QIQLVQSGPD LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTNTGEPTY AEEFKGRFAF SLETSASTAY LQIDNLKNED TATYFCARGT VSFPYWGQGT LVTVSA

241	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 7A11-C12	DVVMSQTPLS LPVSLGDHAS ISCRSSQNLV HSDGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVI FTFGSGTKLE IK
242	HVR-H1 của 7A11-C12	NYGMN
243	HVR-H2 của 7A11-C12	WINTNTGEPT YAEEFKG
244	HVR-H3 của 7A11-C12	GTVSFPY
245	HVR-L1 của 7A11-C12	RSSQNLVHSD GNTYLH
246	HVR-L2 của 7A11-C12	KVSNRFS
247	HVR-L3 của 7A11-C12	SQSTHVIFT
250	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 12A10-E8	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INMYTGEPTY GDDFKGRFVF SLETSVSTVY LQINNLKKED TATFFCARGG RPDYWGQGTS VTVSS
251	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 12A10-E8	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI NRVEAEDLGV YYCLQGSHVP YTFGGGTKLE IK
252	HVR-H1 của 12A10-E8	NYGMN
253	HVR-H2 của 12A10-E8	WINMYTGEPT YGDDFKG
254	HVR-H3 của 12A10-E8	GGRPDY
255	HVR-L1 của 12A10-E8	RSSQSIVHSN GNTYLE

256	HVR-L2 của 12A10-E8	KVFNRFS
257	HVR-L3 của 12A10-E8	LQGSHVPYT
260	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 55E7-F11	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCAG YFYGGYFDVW GTGTTVTVSS
261	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 55E7-F11	ELVLTQSPTT MAASPGKKIT ITCSASSSIS SNYLHWYQQK PGFSPKLLIY RTSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTIGTME AEDVATYYCQ QGSSLPFTFG SGTKLEIK
262	HVR-H1 của 55E7-F11	NYWMN
263	HVR-H2 của 55E7-F11	QIRLKSDNYA THYAESVKG
264	HVR-H3 của 55E7-F11	YFYGGYFDV
265	HVR-L1 của 55E7-F11	SASSSISSNY LH
266	HVR-L2 của 55E7-F11	RTSNLAS
267	HVR-L3 của 55E7-F11	QQGSSLPFT
270	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) 52F6-F11	QVQLQQSGTE LAKPGASVKL SCKASGYTFT HYWMHWIKQR PGQGLEWIGY IYPTNDYTKY NQNFRDKATL TADESSNSAY MQLNSLTYED SAVYYCARAG NRVFDFWGQG TTLTVSS
271	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) 52F6-F11	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRSSTGAVT TSNFANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNLWVF GGGTKLTVL

272	HVR-H1 của 52F6-F11	HYWMH
273	HVR-H2 của 52F6-F11	YIYPTNDYTK YNQNFRD
274	HVR-H3 của 52F6-F11	AGNRVFDF
275	HVR-L1 của 52F6-F11	RSSTGAVTTS NFAN
276	HVR-L2 của 52F6-F11	GTNNRAP
277	HVR-L3 của 52F6-F11	ALWYSNLWV
280	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) hu37D3-H9.v1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
281	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) hu37D3-H9.v1	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
282	HVR-H1 của Hu37D3-H9.v1	SYGMS
283	HVR-H2 của Hu37D3-H9.v1	TINSGGTYTYYPDSVKG
284	HVR-H3 của Hu37D3-H9.v1	SYSGAMDY
285	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v1	RSSQSIVHSNGNTYFE
286	HVR-L2 của Hu37D3-H9.v1	KVSNRFS
287	HVR-L3 của Hu37D3-H9.v1	FQGSLVPWT

288	Chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v1 IgG1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
289	Chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v1 IgG1	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
290	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) Hu37D3-H9.v5	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
291	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) Hu37D3-H9.v5	EDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
292	HVR-H1 của	SYGMS

	Hu37D3-H9.v5	
293	HVR-H2 của Hu37D3-H9.v5	TINSGGTYTYYPDSVKG
294	HVR-H3 của Hu37D3-H9.v5	SYSGAMDY
295	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5	RSSQSIVHSNGNTYFE
296	HVR-L2 của Hu37D3-H9.v5	KVSNRFS
297	HVR-L3 của Hu37D3-H9.v5	FQGSLVPWT
300	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) Hu94B2.v105	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
301	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) Hu94B2.v105	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
302	HVR-H1 của Hu94B2.v105	GYTMN
303	HVR-H2 của Hu94B2.v105	LISPYNGVTSYNQKFKG
304	HVR-H3 của Hu94B2.v105	QGAY
305	HVR-L1 của Hu94B2.v105	KSSQSLLDSDGKTYLN
306	HVR-L2 của Hu94B2.v105	LVSKLDS
307	HVR-L3 của Hu94B2.v105	WQGTHFPWT
310	Vùng biến đổi của	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS

	chuỗi nặng (VH) hu125B11.v17	NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
311	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) hu125B11.v17	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
312	HVR-H1 của hu125B11.v17	NYWMN
313	HVR-H2 của hu125B11.v17	QIRLKSDNYATHYAESVKG
314	HVR-H3 của hu125B11.v17	GTTY
315	HVR-L1 của hu125B11.v17	KASQNVGTAVA
316	HVR-L2 của hu125B11.v17	SASIRYT
317	HVR-L3 của hu125B11.v17	QQFRTYPYT
320	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) hu125B11.v26	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
321	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) hu125B11.v26	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
322	HVR-H1 của hu125B11.v26	NYWMN
323	HVR-H2 của hu125B11.v26	QIRLKSDNYATHYAESVKG
324	HVR-H3 của	GTTY

	hu125B11.v26	
325	HVR-L1 của hu125B11.v26	KASQNVGTAVA
326	HVR-L2 của hu125B11.v26	SASIRYT
327	HVR-L3 của hu125B11.v26	QQFRTYPYT
330	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) hu125B11.v28	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
331	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) hu125B11.v28	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
332	HVR-H1 của hu125B11.v28	NYWMN
333	HVR-H2 của hu125B11.v28	QIRLKSDNYATHYAESVKG
334	HVR-H3 của hu125B11.v28	GTTY
335	HVR-L1 của hu125B11.v28	KASQNVGTAVA
336	HVR-L2 của hu125B11.v28	SASIRYT
337	HVR-L3 của hu125B11.v28	QQFRTYPYT
340	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) Hu37D3-H9.v28.A4	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
341	Vùng biến đổi của	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV

	chuỗi nhẹ (VL) Hu37D3-H9.v28.A4	HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
342	HVR-H1 của Hu37D3-H9.v28.A4	SYGMS
343	HVR-H2 của Hu37D3-H9.v28.A4	TINSGGTYTYYPDSVKG
344	HVR-H3 của Hu37D3-H9.v28.A4	SYSGAMDY
345	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v28.A4	RSSQSIVHSNGNTYLE
346	HVR-L2 của Hu37D3-H9.v28.A4	KVSNRFS
347	HVR-L3 của Hu37D3-H9.v28.A4	FQGSLVPWT
348	Chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE

		KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
602	Chuỗi nặng des-K của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
349	Chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
442	hu125B11-H3.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
443	hu125B11-	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG

	H3.LC2	TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
444	hu125B11-H3.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
445	hu125B11-H3.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
446	hu125B11-H3.HC1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
447	hu125B11-H3.HC2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
448	hu125B11-H3.HC3	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
449	hu125B11-H3.HC4	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
450	hu125B11-H3.HC5	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYYMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
451	hu125B11-	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS

	H3.HC6	NYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
452	Hu94B2.HC1	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
453	Hu94B2.HC2	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
454	Hu94B2.HC3	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
455	Hu94B2.HC4	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
456	Hu94B2.HC5	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
457	Hu94B2.HC6	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
458	Hu94B2.HC7	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
459	Hu94B2.HC8	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT

		GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
460	Hu94B2.LC9	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
461	Hu94B2.LC10	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
462	Hu94B2.LC11	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
463	Hu94B2.LC12	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
464	Hu94B2.LC13	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
465	Hu94B2.LC14	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
466	Hu94B2.LC15	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
467	Hu94B2.LC16	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL

		DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
468	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.1	RSSQSIVHSNANTYFE
469	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.2	RSSQSIVHSSGNTYFE
470	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.3	RSSQSIVHSDGNTYFE
471	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.4	RSSQSIVHSQGNTYFE
472	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.5	RSSQSIVHSEGNTYFE
473	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.6	RSSQSIVHSAGNTYFE
474	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.7	RSSQSIVHSNGDTYFE
475	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.8	RSSQSIVHSNGQTYFE
476	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.9	RSSQSIVHSNGETYFE
477	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.10	RSSQSIVHSNGATYFE
478	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.11	RSSQSIVHSNGSTYFE
479	HVR-L1 của Hu37D3.v28	RSSQSIVHSNGNTYFE
480	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A2	RSSQSIVHSNGNTYFE
481	HVR-L1 của	RSSQSIVHSNGNTYLE

	Hu37D3.v28.A4	
482	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A6	RSSQSIVHSNGNTYLE
483	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A8	RSSQSIVHSNGNTYFE
484	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A10	RSSQSIVHSNGNTYFE
485	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A12	RSSQSIVHSNGNTYLE
486	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A14	RSSQSIVHSNGNTYLE
487	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A16	RSSQSIVHSNGNTYFE
488	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A18	RSSQSIVHSNGNTYFE
489	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A20	RSSQSIVHSNGNTYLE
490	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A22	RSSQSIVHSNGNTYLE
491	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A24	RSSQSIVHSNGNTYFE
492	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A26	RSSQSIVHSNGNTYFE
493	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A28	RSSQSIVHSNGNTYLE
494	HVR-L1 của Hu37D3.v28.A30	RSSQSIVHSNGNTYLE
495	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B1	RSSQSIVHSIGNTFFE
496	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B2	RSSQSIVHSMGNTFFE
497	HVR-L1 của	RSSQSIVHSQGNTWFE

	Hu37D3.v28.B3	
498	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B4	RSSQSIVHSQGNTHFE
499	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B6	RSSQSIVHSDGNTRFE
500	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B7	RSSQSIVHSDGNTKFE
501	HVR-L1 của Hu37D3.v28.B8	RSSQSIVHSEGNTRFE
502	HVR-L1 của Hu37D3.v28.C1	RSSQSIVHSNNNTYFE
503	HVR-L1 của Hu37D3.v28.C2	RSSQSIVHSNDNTYFE
504	HVR-L1 của Hu37D3.v28.D1	RSSQSIVHANGNTYFE
505	HVR-L1 của Hu37D3.v28.E1	RSSQSIVNSNGNTYFE
506	HVR-L1 của Hu37D3.v28.E2	RSSQSIVQSNGNTYFE
507	HVR-L1 của Hu37D3.v28.E3	RSSQSIVDSDGNTYFE
508	HVR-L1 của Hu37D3.v28.F1	RSSQSIVHSNTNTYFE
509	HVR-L1 của Hu37D3.v28.F2	RSSQSIVHTNGNTYFE
510	HVR-L1 của Hu37D3.v28.F3	RSSQSIVHTNANTYFE
511	HVR-L1 của Hu37D3.v28.51	RSSQSIVHSHGNTYFE
512	HVR-L1 của Hu37D3.v28.52	RSSQSIVHSKGNTYFE
513	HVR-L1 của	RSSQSIVHSRGNTYFE

	Hu37D3.v28.53	
514	HVR-L1 của Hu37D3.v28.54	RSSQSIVHSLGNTYFE
515	HVR-L1 của Hu37D3.v28.55	RSSQSIVHSNQNTYFE
516	HVR-L1 của Hu37D3.v28.56	RSSQSIVHSNYNTYFE
517	HVR-L1 của Hu37D3.v28.57	RSSQSIVHSNFNTYFE
518	HVR-L1 của Hu37D3.v29.1	RSSQSIVHSNGDTYFE
519	HVR-L1 của Hu37D3.v29.2	RSSQSIVHSNGQTYFE
520	HVR-L1 của Hu37D3.v29.3	RSSQSIVHSNGETYFE
521	HVR-L1 của Hu37D3.v29.4	RSSQSIVHSNGATYFE
522	HVR-L1 của Hu37D3.v29.5	RSSQSIVHSNGHTYFE
523	HVR-L1 của Hu37D3.v29.6	RSSQSIVHSNGKTYFE
524	HVR-L1 của Hu37D3.v29.7	RSSQSIVHSNGLTYFE
525	HVR-L1 của Hu37D3.v29.8	RSSQSIVHSNADTYFE
526	HVR-L1 của Hu37D3.v29.9	RSSQSIVHSNAQTYFE
527	HVR-L1 của Hu37D3.v29.10	RSSQSIVHSNAETYFE
528	HVR-L1 của Hu37D3.v29.11	RSSQSIVHSNAATYFE
529	HVR-L1 của	RSSQSIVHSNAHTYFE

	Hu37D3.v29.12	
530	HVR-L1 của Hu37D3.v29.13	RSSQSIVHSNAKTYFE
531	HVR-L1 của Hu37D3.v29.14	RSSQSIVHSNALTYFE
532	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.1	RSSQSIVHSGGNTYFE
533	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.2	RSSQSIVHSTGNTYFE
534	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.3	RSSQSIVHSVGNTYFE
535	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.4	RSSQSIVHSLGNTYFE
536	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.5	RSSQSIVHSIGNTYFE
537	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.6	RSSQSIVHSPGNTYFE
538	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.7	RSSQSIVHSFGNTYFE
539	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.8	RSSQSIVHSYGNTYFE
540	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.9	RSSQSIVHSHGNTYFE

541	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.10	RSSQSIVHSKGNTYFE
542	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.11	RSSQSIVHSRGNTYFE
543	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.1	RSSQSIVHSNAGTYFE
544	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.2	RSSQSIVHSNAVTYFE
545	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.3	RSSQSIVHSNAITYFE
546	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.4	RSSQSIVHSNAPTYFE
547	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.5	RSSQSIVHSNAFTYFE
548	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.6	RSSQSIVHSNAYTYFE
549	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.7	RSSQSIVHSNARTYFE
550	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.8	RSSQSIVHSNANVYFE
551	HVR-L1 của Hu37D3-	RSSQSIVHSNANIYFE

	H9.v31.9	
552	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.10	RSSQSIVHSNANPYFE
553	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.11	RSSQSIVHSNANFYFE
554	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.12	RSSQSIVHSNANYYFE
555	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.13	RSSQSIVHSNANNYFE
556	HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.14	RSSQSIVHSNANRYFE
557	Peptit 7-24 Tau của người	EFEVMEDHAGTYGLGDRK
558	Peptit 7-20 Tau của người	EFEVMEDHAGTYGL
560	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) Hu37D3.v39	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
561	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) Hu37D3.v39	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
562	HVR-H1 của Hu37D3.v39	SYGMS
563	HVR-H2 của Hu37D3.v39	TINSGGTYTYYPDSVKG

564	HVR-H3 của Hu37D3.v39	SYSGAMDY
565	HVR-L1 của Hu37D3.v39	RSSQSIVHSNGNTYLE
566	HVR-L2 của Hu37D3.v39	KVSNRFS
567	HVR-L3 của Hu37D3.v39	FQGSLVPWT
568	Chuỗi nặng của Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
569	Chuỗi nhẹ của Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
570	Vùng biến đổi của	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR

	chuỗi nặng (VH) Hu37D3.v40	SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
571	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) Hu37D3.v40	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
572	HVR-H1 của Hu37D3.v40	SYGMS
573	HVR-H2 của Hu37D3.v40	TINSGGTYTYYPDSVKG
574	HVR-H3 của Hu37D3.v40	SYSGAMDY
575	HVR-L1 của Hu37D3.v40	RSSQSIVHSNTNTYFE
576	HVR-L2 của Hu37D3.v40	KVSNRFS
577	HVR-L3 của Hu37D3.v40	FQGSLVPWT
578	Chuỗi nặng của Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT

		TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
579	Chuỗi nhẹ của Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
580	Vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) Hu37D3.v41	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
581	Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) Hu37D3.v41	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
582	HVR-H1 của Hu37D3.v41	SYGMS
583	HVR-H2 của Hu37D3.v41	TINSGGTYTYYPDSVKG
584	HVR-H3 của Hu37D3.v41	SYSGAMDY
585	HVR-L1 của Hu37D3.v41	RSSQSIVHSNGQTYFE
586	HVR-L2 của Hu37D3.v41	KVSNRFS
587	HVR-L3 của Hu37D3.v41	FQGSLVPWT
588	Chuỗi nặng của Hu37D3.v41	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY

	IgG4-S228P.YTE	PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
589	Chuỗi nhẹ của Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
590	Chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v1 IgG4-S228P	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE

		KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
591	Chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v1 IgG4	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
592	MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK
593	MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
594	MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD
595	MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAG LK
596	MAPT(2-24)Y18A	AEPRQEFEVMEDHAGTAGLGDRK
597	MAPT(2-24)L20A	AEPRQEFEVMEDHAGTYGAGDRK
598	hu113F5-F7.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
599	hu113F5-F7.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
600	hu113F5-F7.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ

		FSTYPYTFGQ GTKVEIK
601	hu113F5-F7.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 343; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 344; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 345, 15, 468 đến 478, 495 đến 517, 522 đến 534, 536 đến 539, và 543 đến 556; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 347;

b) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 77;

c) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 45; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 46; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 47;

d) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 65; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 66; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 67;

e) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 212; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 213; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 214; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 215; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 216; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 217;

f) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 35; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 36; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 37; hoặc

g) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 55; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 56; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 57.

2. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 340, 10 và 20;

b) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 341, 11, 21, 281, 291, 561, 571, và 581;

c) VH như ở (a) và VL như ở (b);

d) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 70, 300, và 453 đến 459;

e) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 71 và 460 đến 467;

f) VH như ở (d) và VL như ở (e);

g) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 40;

h) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 41;

i) VH như ở (g) và VL như ở (h);

j) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 60;

k) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 61;

l) VH như ở (j) và VL như ở (k);

m) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 210;

n) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 211;

o) VH như ở (m) và VL như ở (n);

p) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 30;

q) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 31;

r) VH như ở (p) và VL như ở (q);

s) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 50;

t) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với SEQ ID NO: 51; hoặc

u) VH như ở (s) và VL như ở (t).

3. Kháng thể được phân lập theo điểm 2, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 340, 10 và 20;

b) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 341, 11, 21, 281, 291, 561, 571, và 581;

c) VH như ở (a) và VL như ở (b);

d) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 70, 300, và 453 đến 459;

e) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 71 và 460 đến 467;

f) VH như ở (d) và VL như ở (e);

g) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 40;

h) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 41;

i) VH như ở (g) và VL như ở (h);

j) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 60;

k) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 61;

l) VH như ở (j) và VL như ở (k);

m) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 210;

n) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 211;

o) VH như ở (m) và VL như ở (n);

p) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 30;

q) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 31;

r) VH như ở (p) và VL như ở (q);

s) vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 50;

t) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 51; hoặc

u) VH như ở (s) và VL như ở (t).

4. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể

này bao gồm HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 343; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 344; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 345; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 347.

5. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 340 và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 341.

6. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95 với trình tự SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự SEQ ID NO: 349; hoặc

b) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 349.

7. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 349.

8. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 349.

9. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG1 hoặc kháng thể IgG4.

10. Kháng thể được phân lập theo điểm 9, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG4.

11. Kháng thể được phân lập theo điểm 10, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E.

12. Kháng thể được phân lập theo điểm 11, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến S228P.

13. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D nhỏ hơn 50 nM.

14. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).

15. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 1.
16. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 15.
17. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 16 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
18. Thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 1 và chất trị liệu thứ hai.
19. Kháng thể được đánh dấu bao gồm kháng thể theo điểm 1 và chất có thể phát hiện được.
20. Dược phẩm bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 1 và chất mang dược dụng.
21. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, trong đó kháng thể này là IgG1 hoặc kháng thể IgG4.
22. Kháng thể được phân lập theo điểm 21, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG4.
23. Kháng thể được phân lập theo điểm 22, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E.
24. Kháng thể được phân lập theo điểm 22, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến S228P.
25. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, kháng thể này là đoạn kháng thể mà liên kết Tau của người.
26. Kháng thể được phân lập theo điểm 5, trong đó kháng thể này là IgG1 hoặc kháng thể IgG4.
27. Kháng thể được phân lập theo điểm 26, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG4.
28. Kháng thể được phân lập theo điểm 27, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E.
29. Kháng thể được phân lập theo điểm 27, trong đó kháng thể này bao gồm đột biến S228P.
30. Kháng thể được phân lập theo điểm 5, kháng thể này là đoạn kháng thể mà liên kết Tau của người.
31. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D nhỏ hơn 50 nM.

32. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).
33. Kháng thể được phân lập theo điểm 5, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D nhỏ hơn 50 nM.
34. Kháng thể được phân lập theo điểm 5, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).
35. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 4.
36. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 35.
37. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 5.
38. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 37.
39. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 7.
40. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 39.
41. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 8.
42. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 41.
43. Dược phẩm bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 4 và chất mang dược dụng.
44. Dược phẩm bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 5 và chất mang dược dụng.
45. Dược phẩm bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 7 và chất mang dược dụng.
46. Dược phẩm bao gồm kháng thể được phân lập theo điểm 8 và chất mang dược dụng.
47. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, kháng thể này là kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể thể khảm.
48. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, kháng thể này là đoạn kháng thể mà liên kết Tau của người.
49. Kháng thể được phân lập theo điểm 1, kháng thể này là kháng thể có chiều dài đầy đủ.
50. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, kháng thể này là kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể thể khảm.
51. Kháng thể được phân lập theo điểm 4, kháng thể này là kháng thể có chiều dài đầy đủ.
52. Kháng thể được phân lập theo điểm 5, kháng thể này là kháng thể có chiều dài đầy đủ.
53. Kháng thể được phân lập theo điểm 7, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D nhỏ hơn 50 nM.

54. Kháng thể được phân lập theo điểm 7, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).

55. Kháng thể được phân lập theo điểm 8, trong đó kháng thể này liên kết mỗi chất trong số Tau dạng monome, Tau được phosphoryl hóa, Tau không được phosphoryl hóa, và Tau dạng oligome có K_D nhỏ hơn 50 nM.

56. Kháng thể được phân lập theo điểm 8, kháng thể này liên kết Tau của khỉ đuôi dài (SEQ ID NO: 4).

57. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 343; HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 344; HVR-L1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 345; HVR-L2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 346; và HVR-L3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 347, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG4, và trong đó kháng thể này bao gồm đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E.

58. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 340 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 341, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG4, và trong đó kháng thể này bao gồm đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E.

59. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 57.

60. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 59.

61. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 58.

62. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 61.

63. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 57.

64. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 58.

65. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 60 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

66. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 62 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

67. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 63 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
68. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 64 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
69. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 1.
70. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 4.
71. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 5.
72. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 7.
73. Tế bào chủ được phân lập mà biểu hiện kháng thể theo điểm 8.
74. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 36 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
75. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 38 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
76. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 40 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
77. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 42 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
78. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 69 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
79. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 70 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.
80. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 71 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

81. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 72 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

82. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 73 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

83. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 343; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 344;

b) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 72; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

c) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 42; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 43; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 44;

d) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 64;

e) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 212; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 213; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 214;

f) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 32; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 33; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 34; hoặc

g) HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 52; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 53; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 54.

84. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 340, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 210, 300, và 453 đến 459.

85. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 340, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 210, 300, và 453 đến 459.

86. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm HVR-H1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 342; HVR-H2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 343; và HVR-H3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 344.

87. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 340.

88. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin mà đồng nhất ít nhất 95% với trình tự SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602.

89. Kháng thể được phân lập theo điểm 83, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602.

90. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602.

91. Kháng thể đơn dòng được phân lập mà liên kết vào Tau của người, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 348 hoặc SEQ ID NO: 602.

92. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 83.

93. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 92.

94. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 93 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

95. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 86.

96. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 95.

97. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 96 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

98. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 87.

99. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 98.

100. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 99 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

101. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 90.

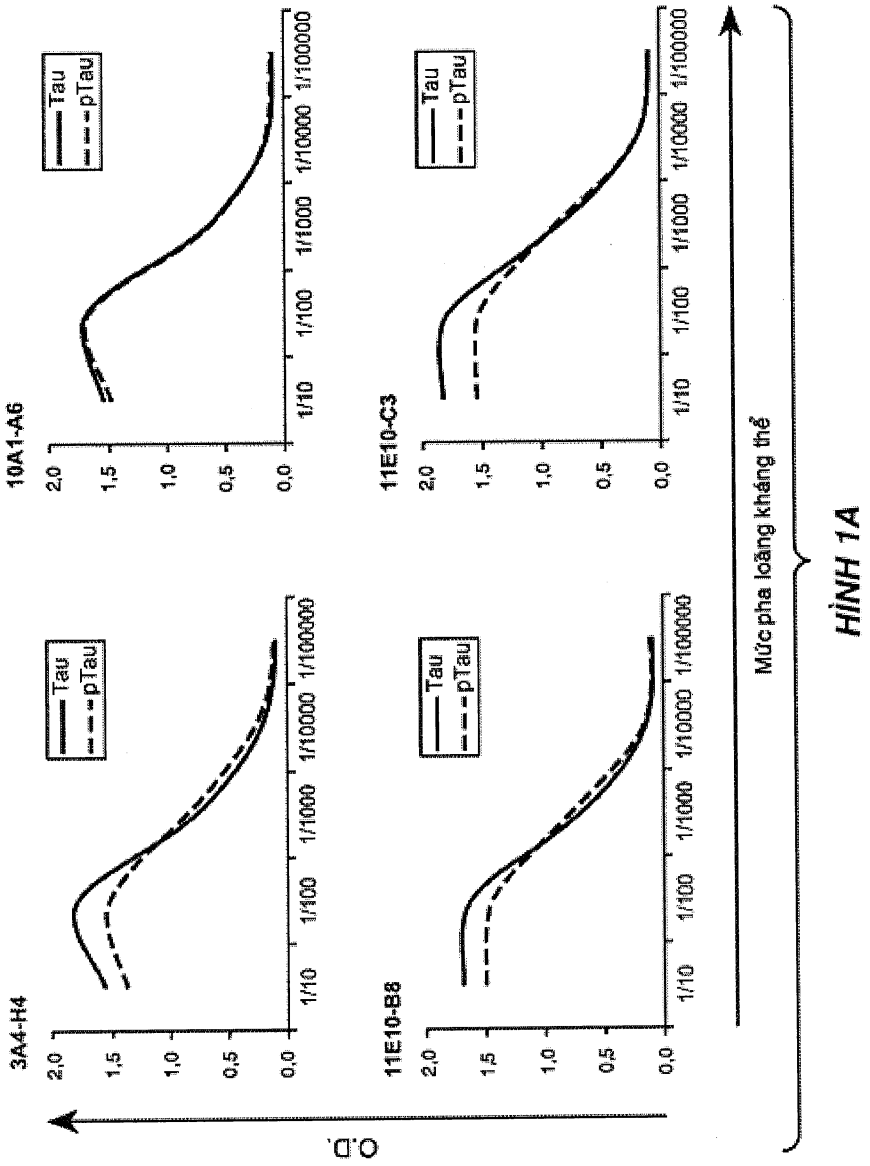
102. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 101.

103. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 102 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.

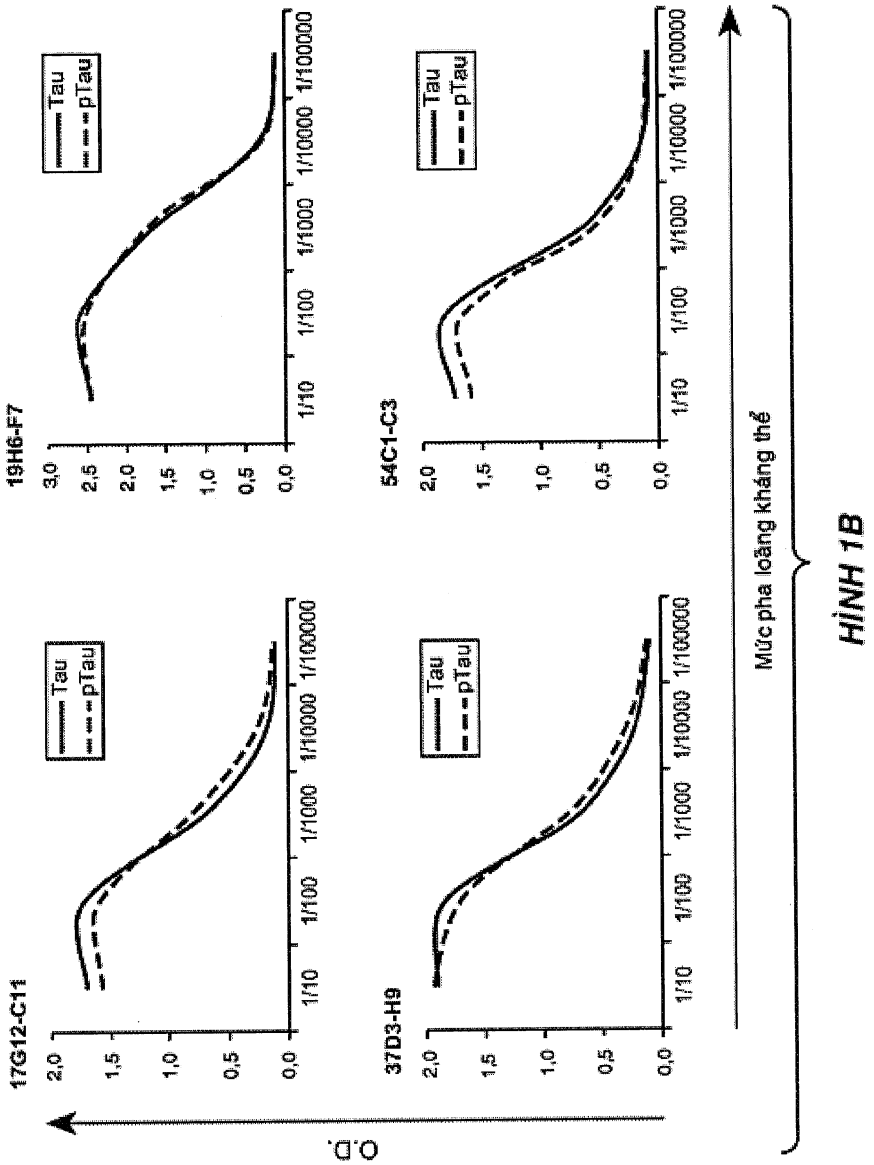
104. Axit nucleic được phân lập mà mã hóa kháng thể theo điểm 91.

105. Tế bào chủ bao gồm axit nucleic theo điểm 104.

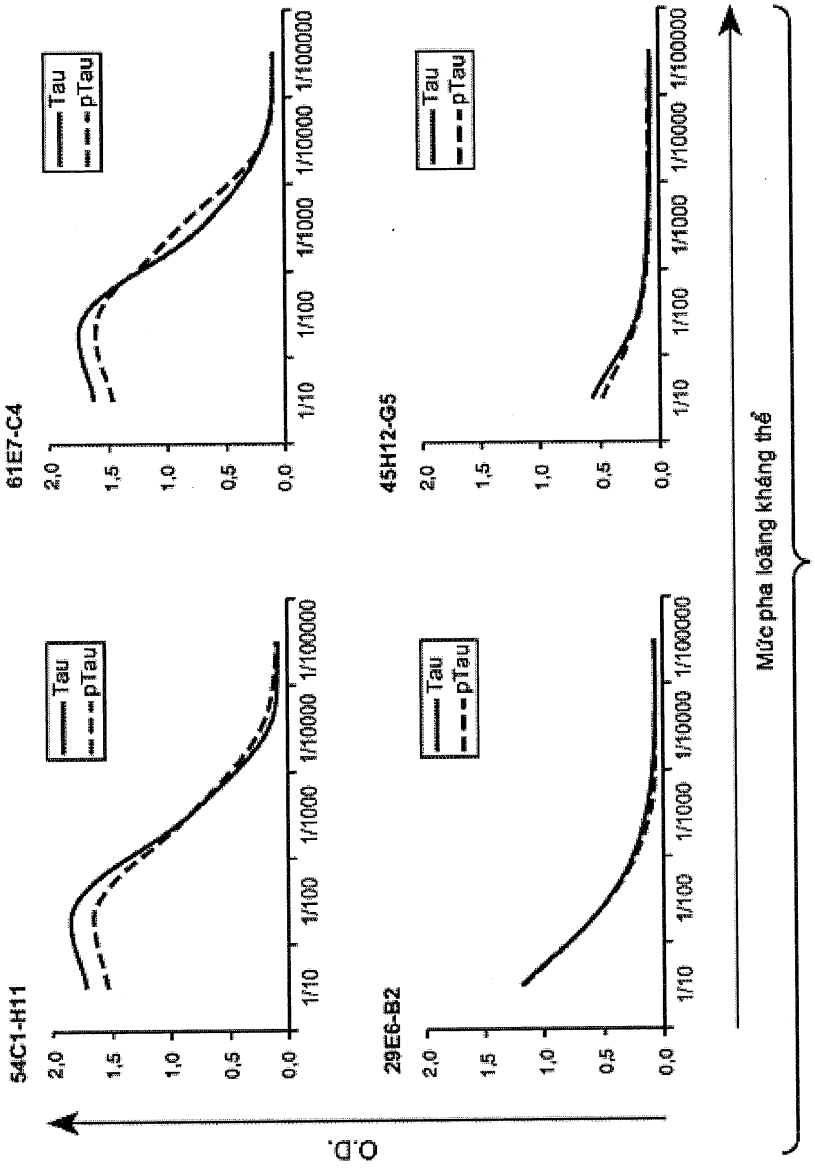
106. Phương pháp sản xuất kháng thể được phân lập bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 105 trong các điều kiện thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, và phân lập kháng thể.


3A4-H4
10A1-A6
11E10-B8
11E10-C3
Tau
pTau
O.D.
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
Mức pha loãng kháng thể

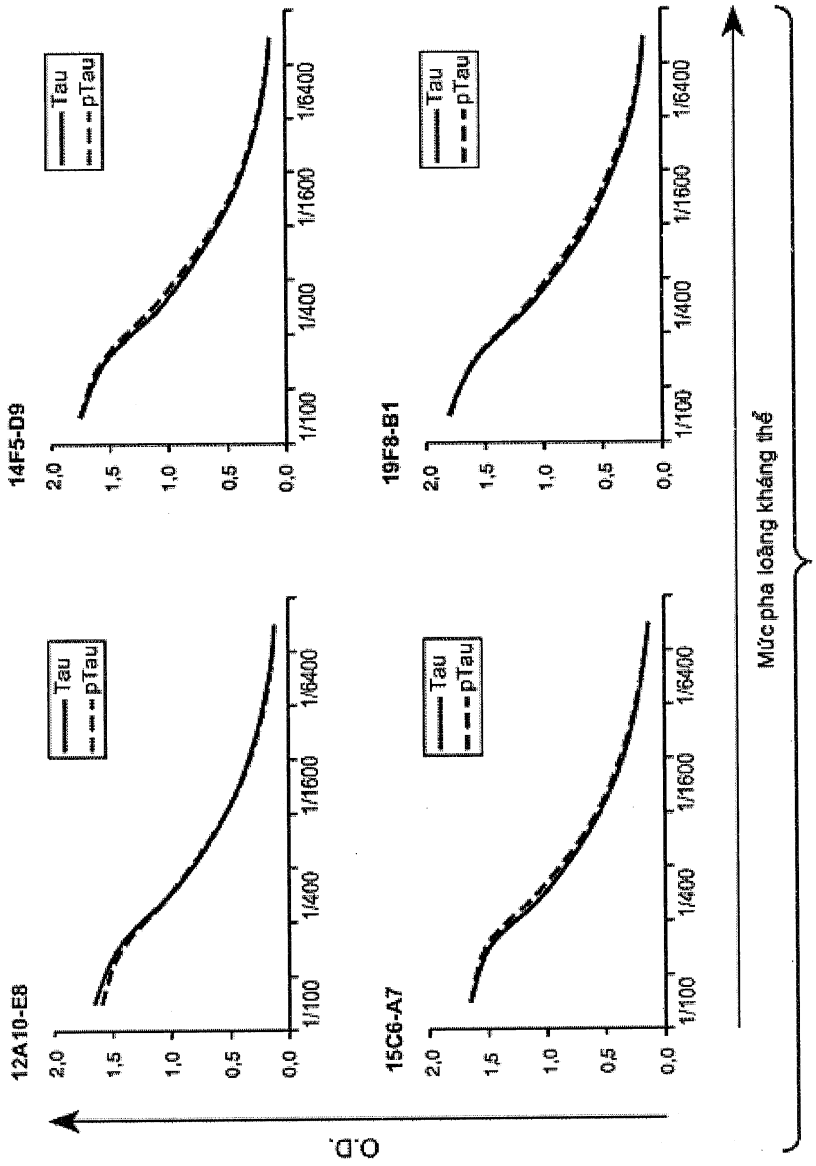
HÌNH 1A


19H6-F7
54C1-C3
17G12-C11
37D3-H9
Tau
pTau
O.D.
Mức pha loãng kháng thể
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
1/1000000

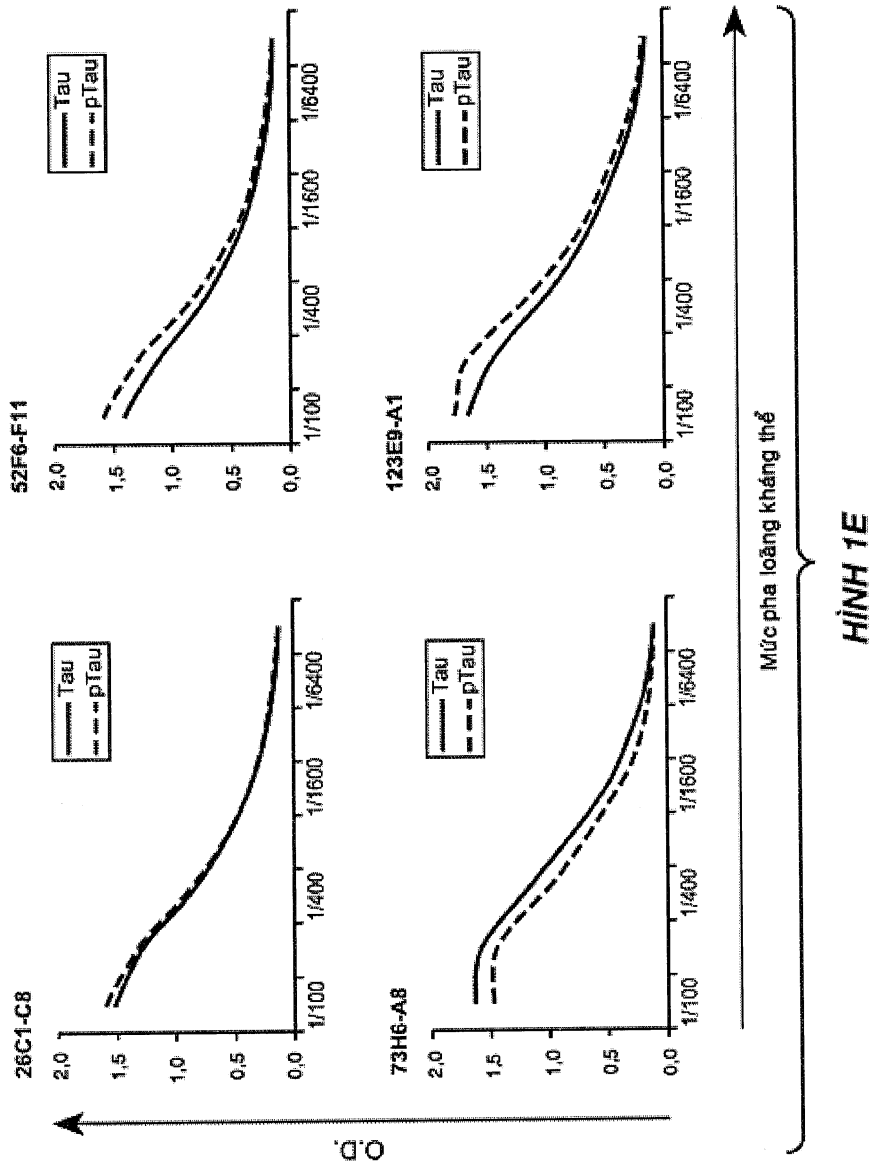
HÌNH 1B


61E7-C4
54C1-H11
45H12-G5
29E6-B2
Tau
pTau
O.D.
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
Mức pha loãng kháng thể

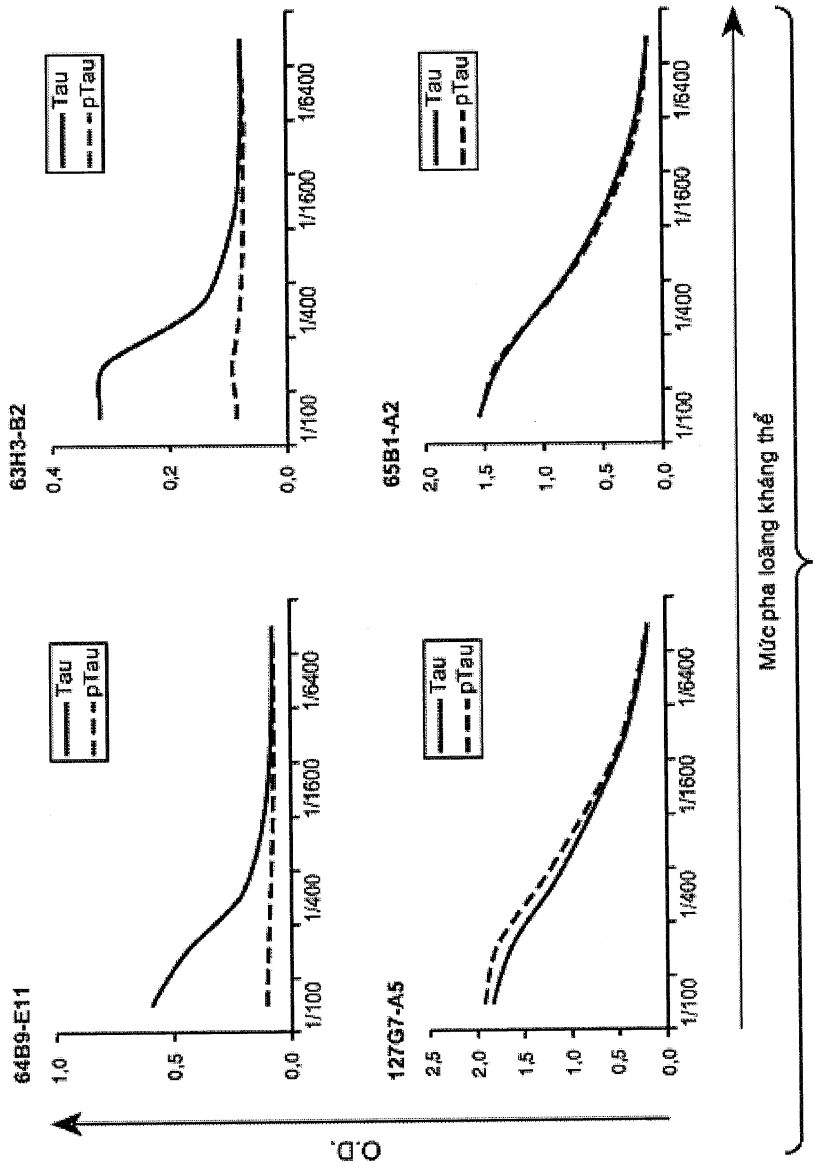
HÌNH 1C


14F5-D9
19F8-B1
12A10-E8
15C6-A7
Tau
pTau
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
O.D.
Mức pha loãng kháng thể

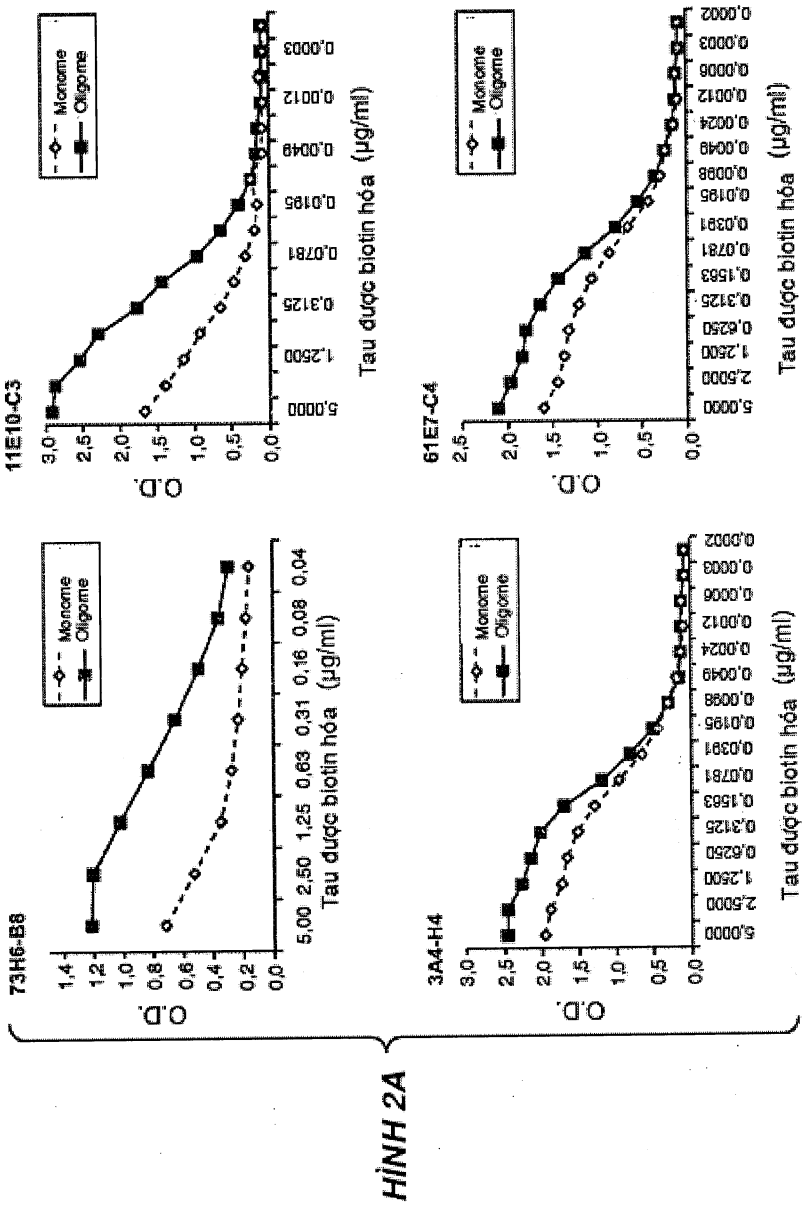
HÌNH 1D


26C1-C8
52F6-F11
73H6-A8
123E9-A1
Tau
pTau
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
O.D.
Mức pha loãng kháng thể

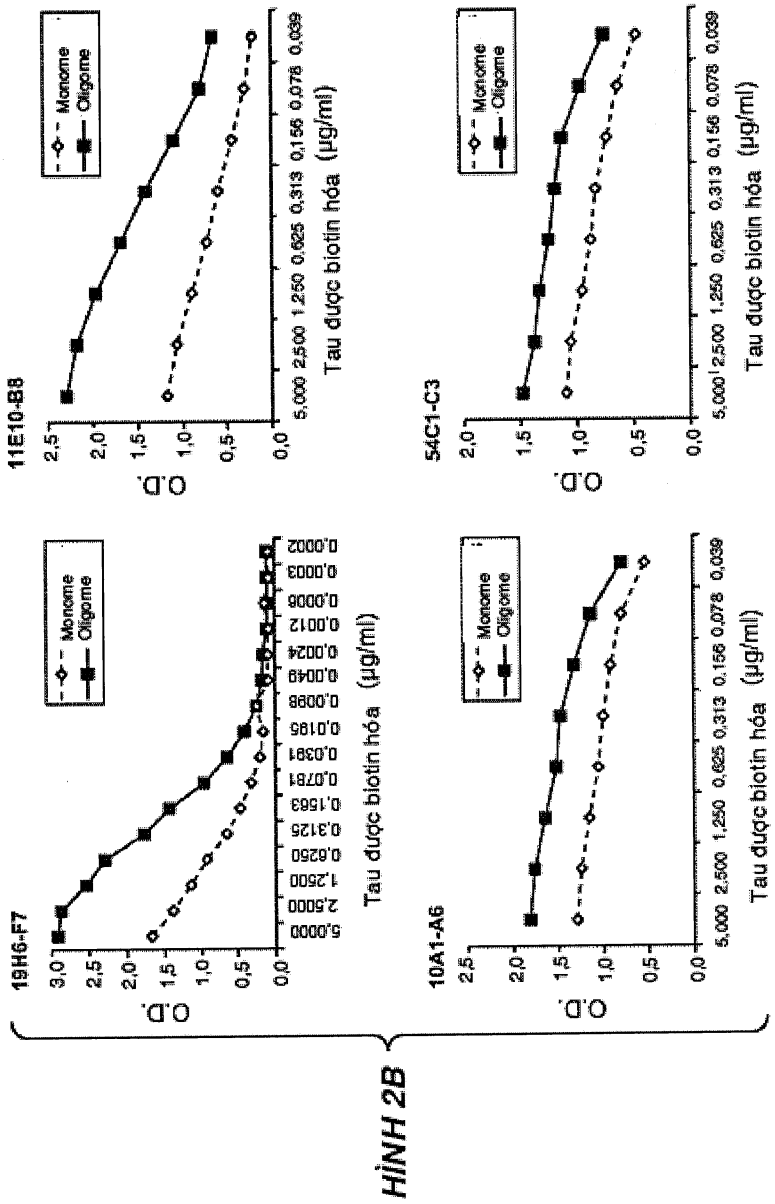
HÌNH 1E


64B9-E11
63H3-B2
127G7-A5
65B1-A2
Tau
pTau
O.D.
1/100
1/400
1/1600
1/6400
Mức pha loãng kháng thể

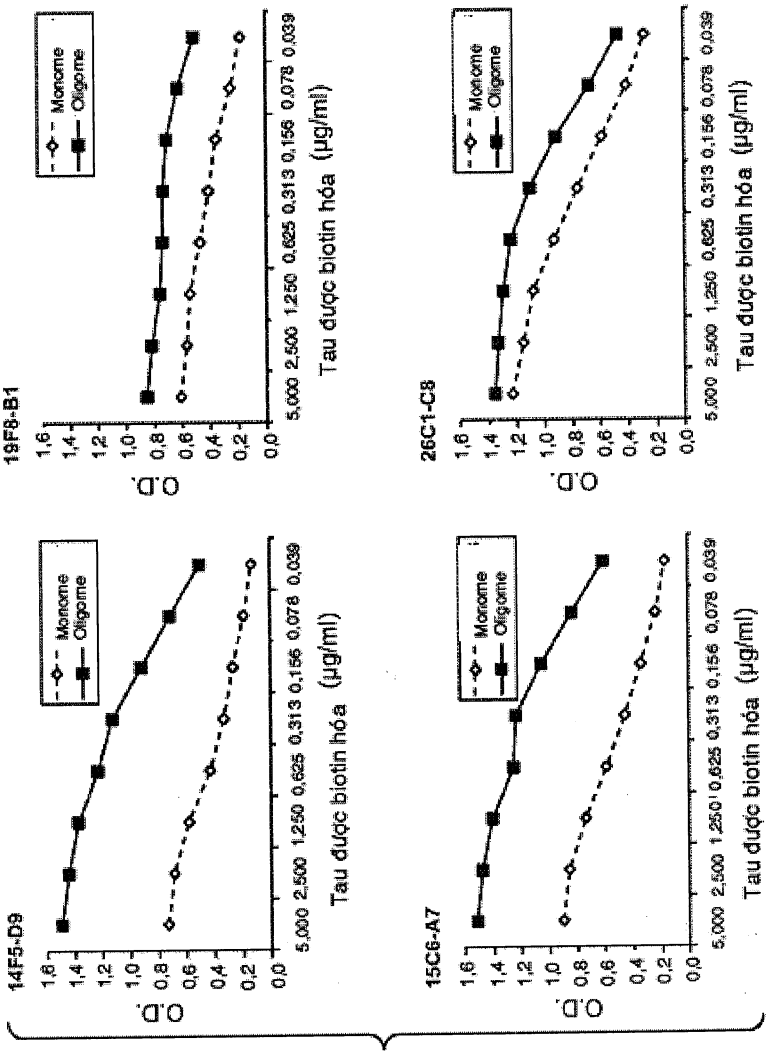
HÌNH 1F


11E10-C3
61E7-C4
73H6-B8
3A4-H4
Monome
Oligome
O.D.
Tau được biotin hóa (µg/ml)

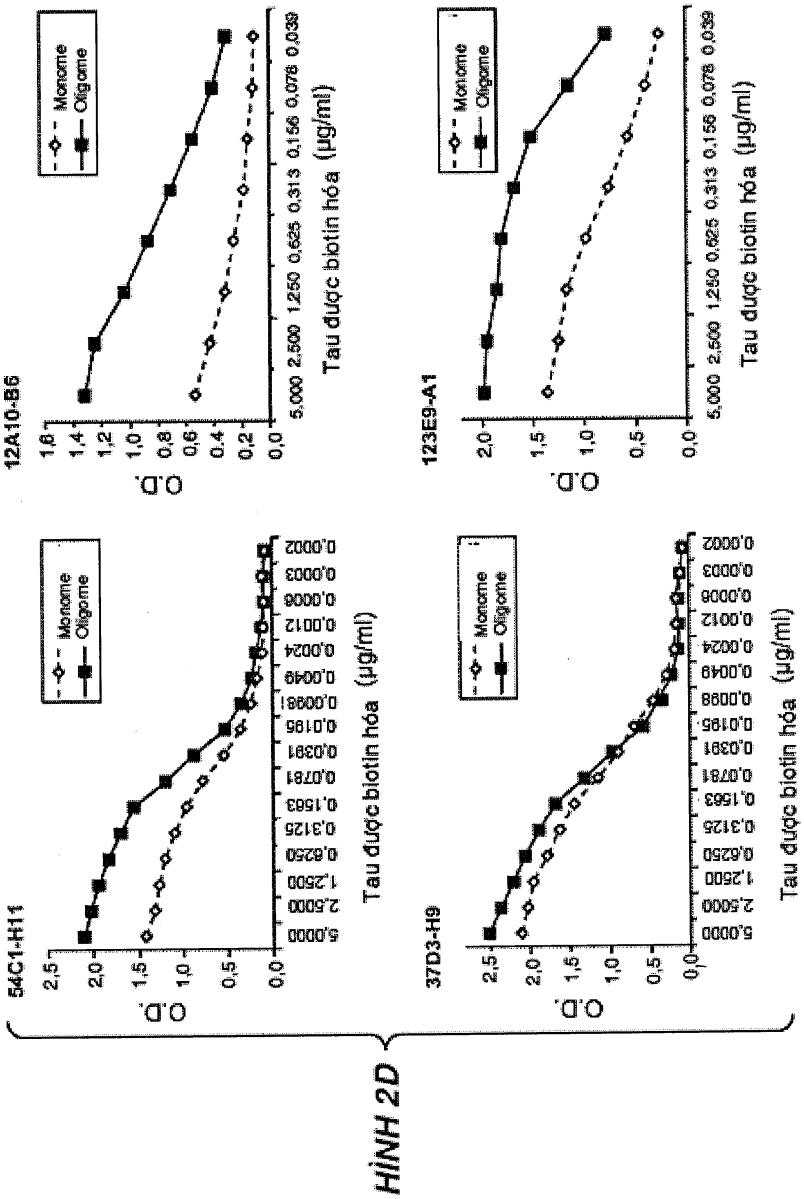
HÌNH 2A


11E10-B8
54C1-C3
19H6-F7
10A1-A6
Monome
Oligome
O.D.
Tau được biotin hóa (µg/ml)

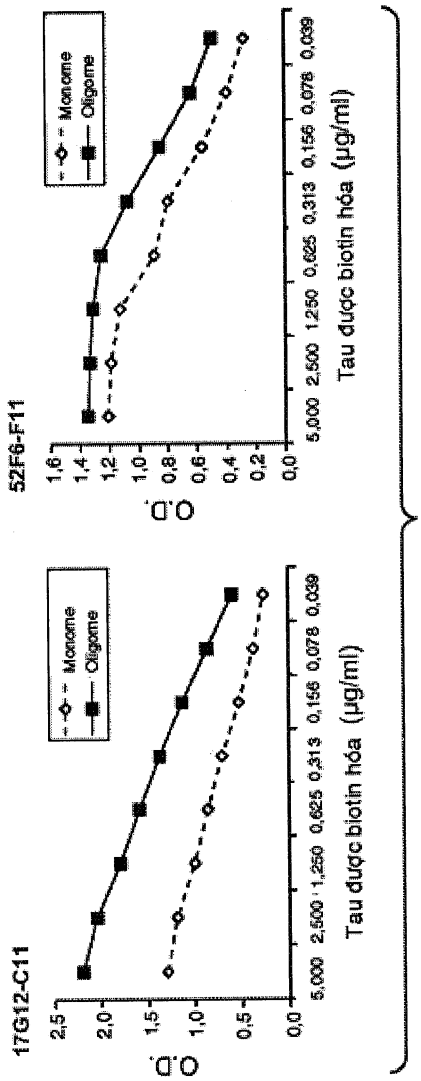
HÌNH 2B


19F8-B1
26C1-C8
14F5-D9
15C6-A7
Monome
Oligome
O.D.
Tau được biotin hóa (µg/ml)
5,000 2,500 1,250 0,625 0,313 0,156 0,078 0,039

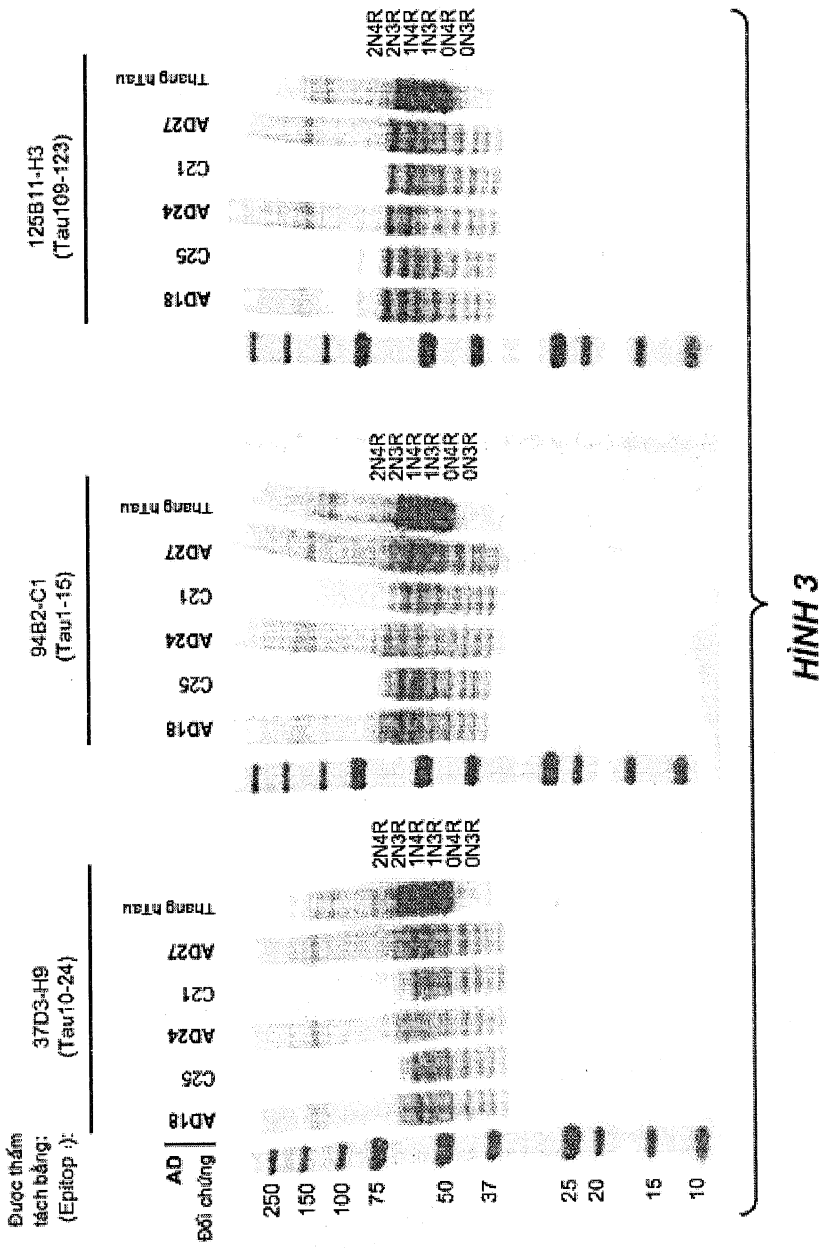
HÌNH 2C


12A10-B6
123E9-A1
54C1-H11
37D3-H9
Monome
Oligome
O.D.
Tau được biotin hóa (µg/ml)

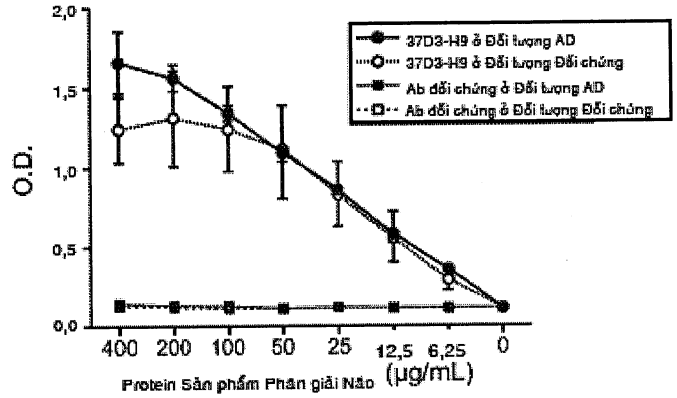
HÌNH 2D


17G12-C11
52F6-F11
Monome
Oligome
O.D.
Tau được biotin hóa (µg/ml)
5,000 2,500 1,250 0,625 0,313 0,156 0,078 0,039

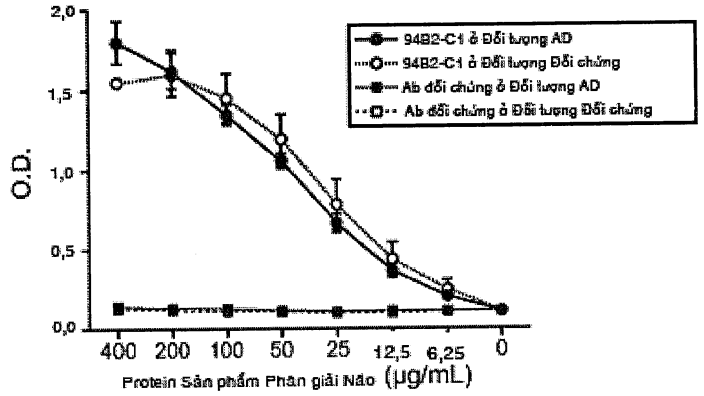
HÌNH 2E


Được thăm tách bằng: (Epitop :):
37D3-H9 (Tau10-24)
94B2-C1 (Tau1-15)
125B11-H3 (Tau109-123)
AD
Đối chứng
AD18
C25
AD24
C21
AD27
Tổng hTau
2N4R
2N3R
1N4R
1N3R
0N4R
0N3R
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

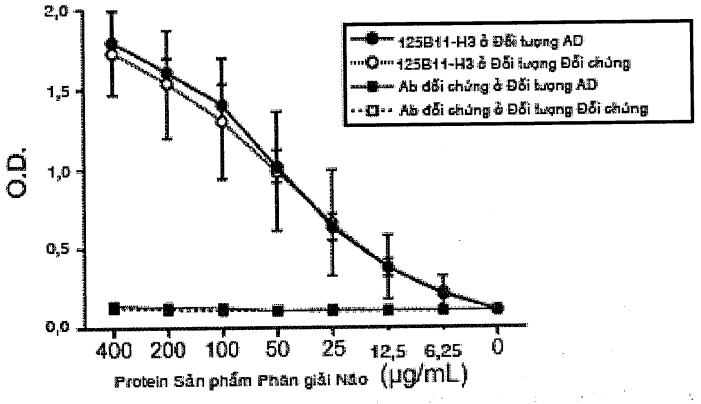
HÌNH 3



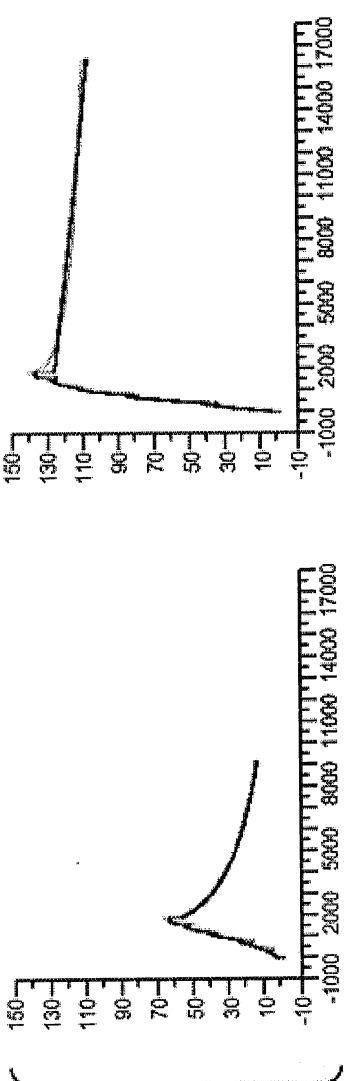
HÌNH 4A



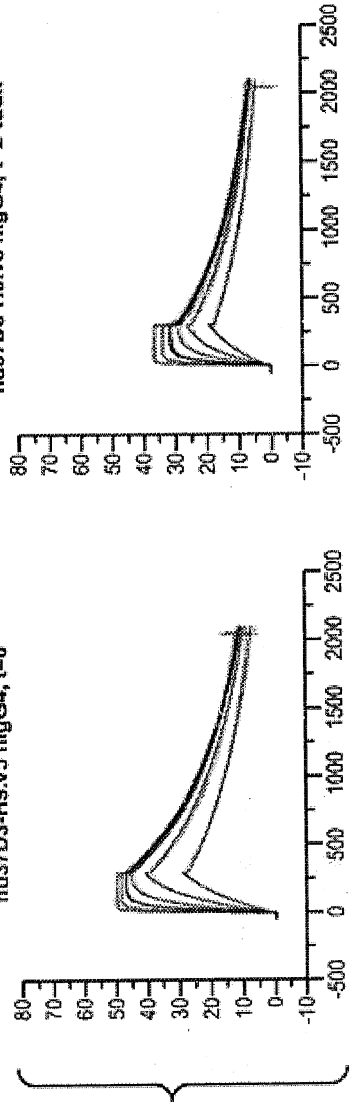
HÌNH 4B



HÌNH 4C


150
130
110
90
70
50
30
10
-10
-1000
2000
5000
8000
11000
14000
17000

HÌNH 5

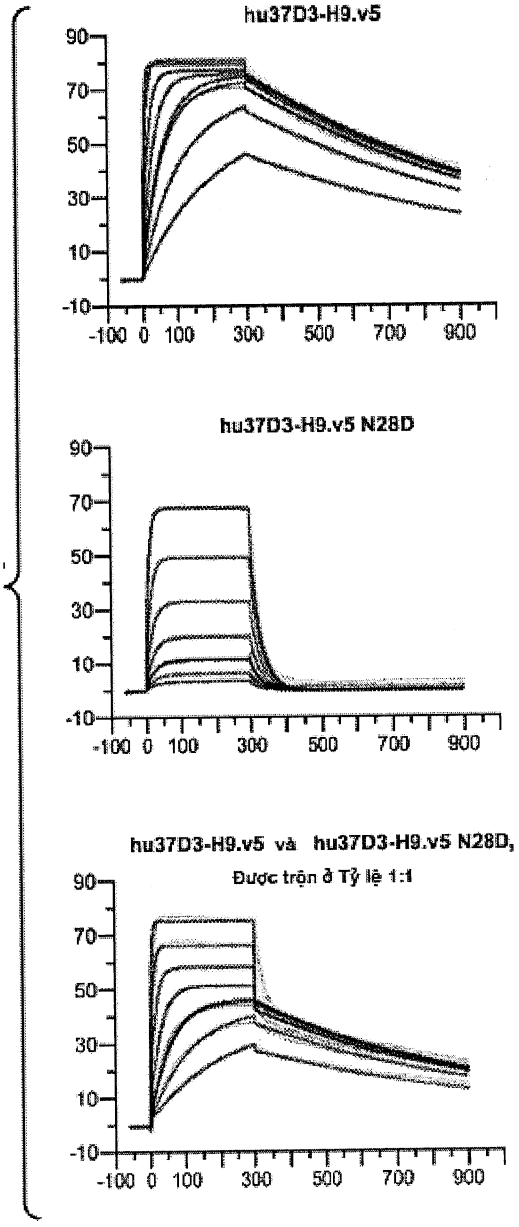

hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=2 tuần
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-500
0
500
1000
1500
2000
2500

hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=0
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-500
0
500
1000
1500
2000
2500

HÌNH 6

15 / 38

HÌNH 7

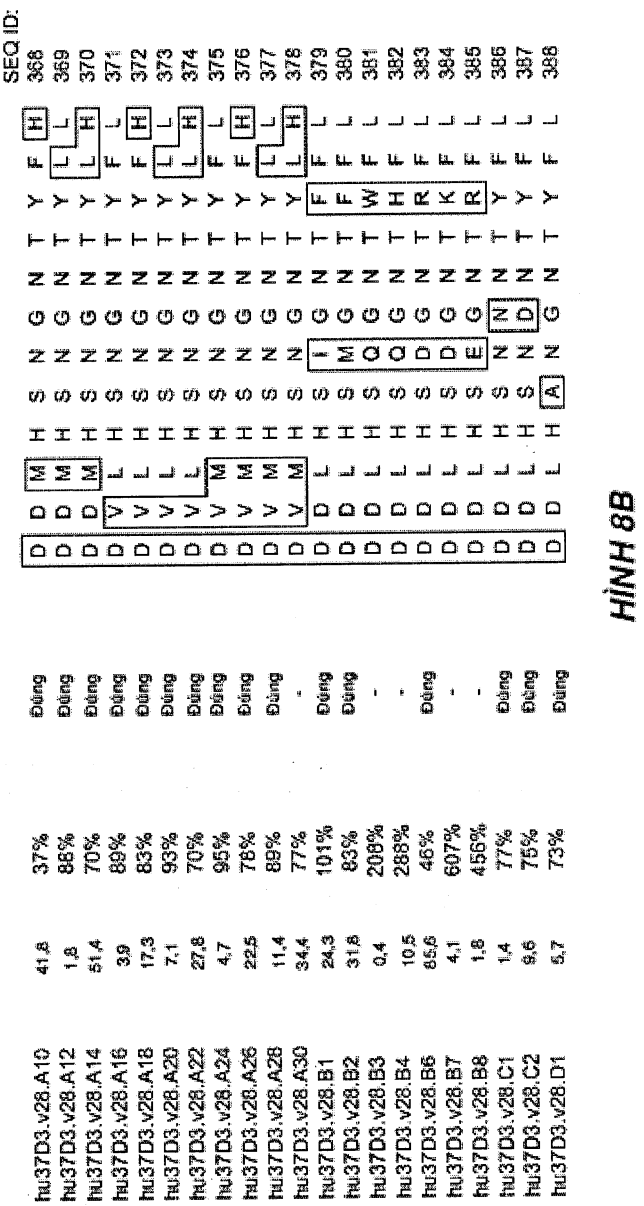

hu37D3-H9.v5
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900
hu37D3-H9.v5 N28D
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900
hu37D3-H9.v5 và hu37D3-H9.v5 N28D,
Được trộn ở Tỷ lệ 1:1
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900

HÌNH 8A
HÌNH 8B
HÌNH 8C
HÌNH 8D

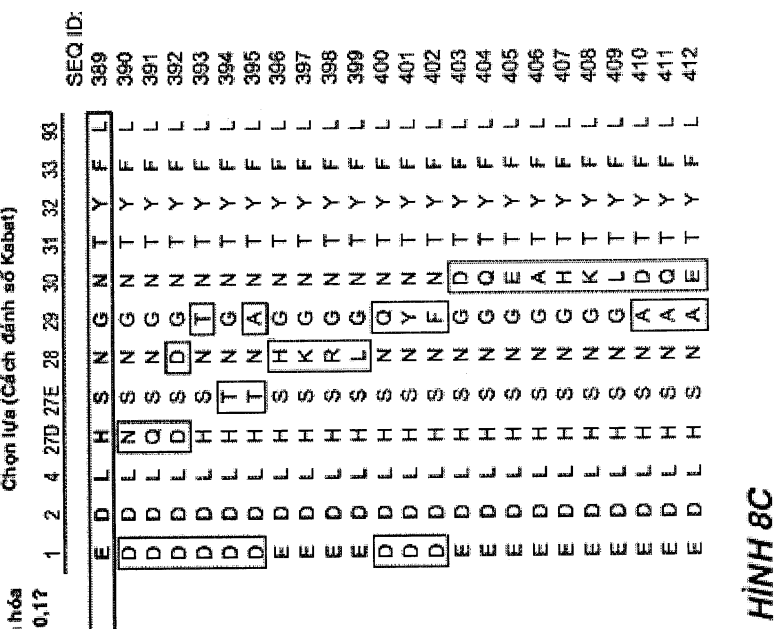
HÌNH 8

HÌNH 8A

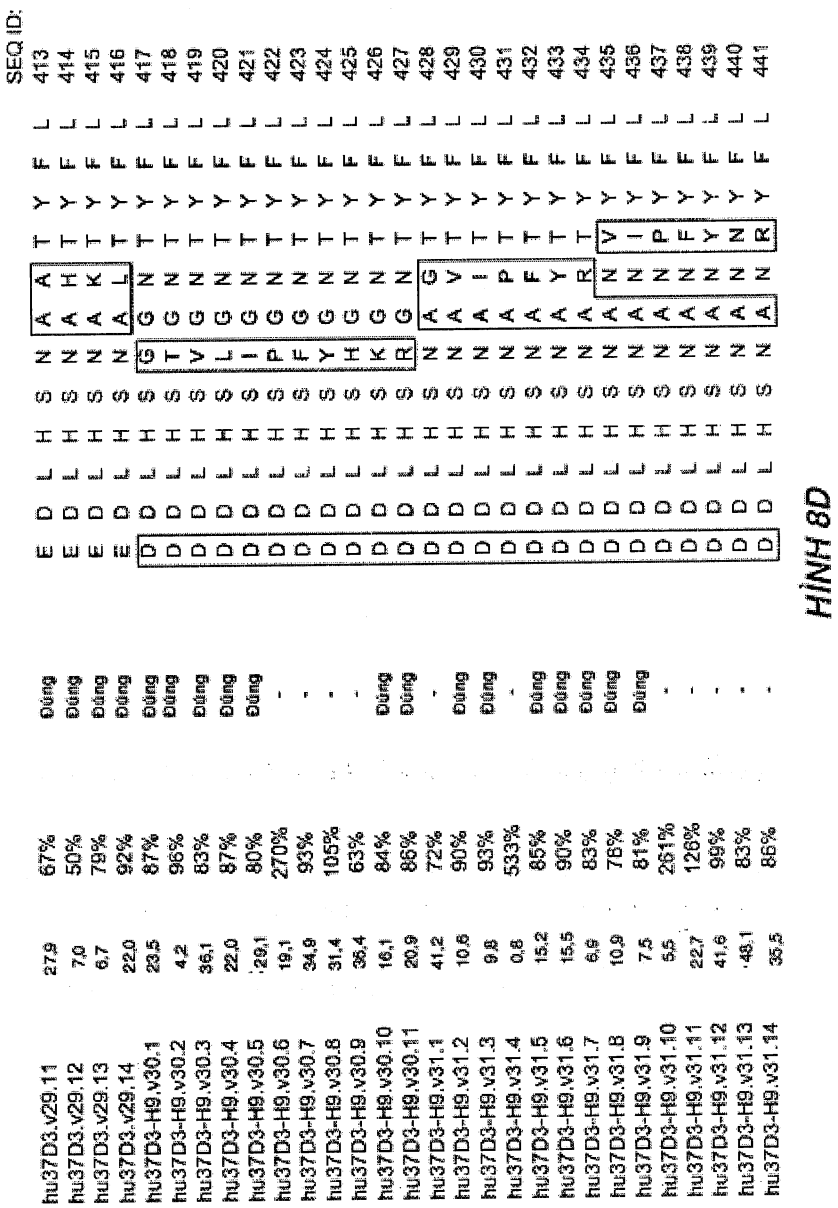
Kháng thể	KD (nM)	Chỉ số về Tính Ổn định	Chi2 < 10% Rmax và Rmax được Chuẩn hóa (Trước ứng suất)> 0,1?	Các gốc VL ở các vị trí được Chọn lựa (Cách đánh số Kabat)																							SEQ ID:
				1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32	33	93												
Đối chứng không được tạo ứng suất (giá trị trung bình, n=9)	1,0	106%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L												350
hu37D3-H9.v5	0,9	73%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L												351
hu37D3-H9.v5.1	4,0	72%	Đúng	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L												352
hu37D3-H9.v5.2	10,9	97%	Đúng	E	D	L	H	S	S	G	N	T	Y	F	L												353
hu37D3-H9.v5.3	73,2	70%	Đúng	E	D	L	H	S	D	G	N	T	Y	F	L												354
hu37D3-H9.v5.4	36,1	78%	-	E	D	L	H	S	Q	G	N	T	Y	F	L												355
hu37D3-H9.v5.5	64,5	75%	-	E	D	L	H	S	E	G	N	T	Y	F	L												356
hu37D3-H9.v5.6	36,6	67%	-	E	D	L	H	S	A	G	N	T	Y	F	L												357
hu37D3-H9.v5.7	13,0	67%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	D	T	Y	F	L												358
hu37D3-H9.v5.8	2,2	90%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	Y	F	L												359
hu37D3-H9.v5.9	5,3	95%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	E	T	Y	F	L												360
hu37D3-H9.v5.10	4,7	78%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	A	T	Y	F	L												361
hu37D3-H9.v5.11	97,7	71%	Đúng	E	D	L	H	S	N	G	S	T	Y	F	L												362
hu37D3.v28	0,9	78%	Đúng	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L												363
hu37D3.v28.A2	32,6	72%	Đúng	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	H												364
hu37D3.v28.A4	1,2	96%	Đúng	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	L												365
hu37D3.v28.A6	38,3	82%	Đúng	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	H												366
hu37D3.v28.A8	1,8	57%	Đúng	D	D	M	H	S	N	G	N	T	Y	F	L												367


SEQ ID:
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
Đúng
37%
88%
70%
89%
83%
93%
70%
95%
78%
89%
77%
101%
83%
209%
288%
46%
607%
456%
77%
75%
73%

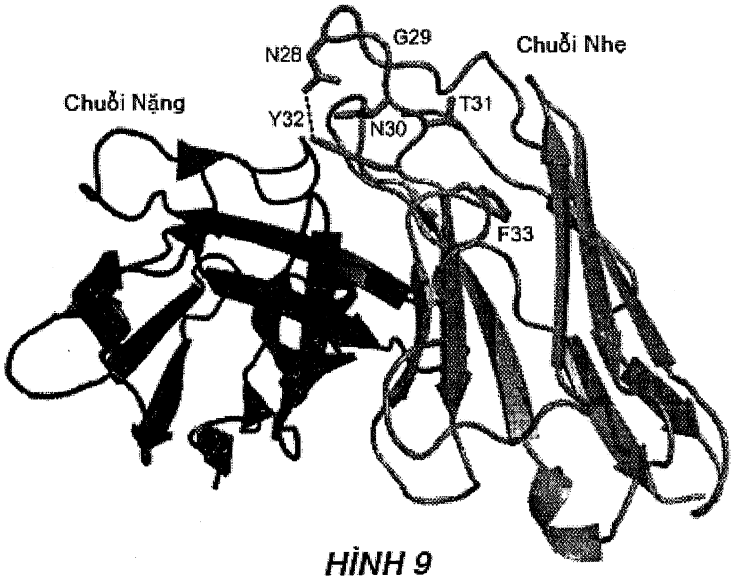
HÌNH 8B


Kháng thể
Đối chứng không được tạo ứng suất (giá trị trung bình, n=9)
KD (nM)
Chỉ số về Tính Ổn định
Chi2 < 10% Rmax và Rmax được Chuẩn hóa (Trước ứng suất)> 0,1?
Các gốc VL ở các vị trí được Chọn lựa (Cách đánh số Kabat)
SEQ ID:
1,0
106%
Đúng
1 2 4 27D 27E 28 29 30 31 32 33 93
E D L H S N G N T Y F L 389
hu37D3.v28.E1 20,1 46% Đúng D D L N S N G N T Y F L 390
hu37D3.v28.E2 22,6 28% Đúng D D L Q S N G N T Y F L 391
hu37D3.v28.E3 1,1 364% - D D L D S D G N T Y F L 392
hu37D3.v28.F1 2,1 81% Đúng D D L H S N T G N T Y F L 393
hu37D3.v28.F2 1,9 51% Đúng D D L H T N G N T Y F L 394
hu37D3.v28.F3 9,5 70% Đúng D D L H T N A N T Y F L 395
hu37D3.v28.51 35,6 74% E D L H S H G N T Y F L 396
hu37D3.v28.52 17,6 80% Đúng E D L H S K G N T Y F L 397
hu37D3.v28.53 22,9 76% Đúng E D L H S R G N T Y F L 398
hu37D3.v28.54 24,8 82% Đúng E D L H S L G N T Y F L 399
hu37D3.v28.55 2,6 82% Đúng D D L H S N Q N T Y F L 400
hu37D3.v28.56 5,4 76% Đúng D D L H S N Y N T Y F L 401
hu37D3.v28.57 4,4 86% Đúng D D L H S N E N T Y F L 402
hu37D3.v29.1 13,5 70% Đúng E D L H S N G D T Y F L 403
hu37D3.v29.2 2,6 88% Đúng E D L H S N G Q T Y F L 404
hu37D3.v29.3 5,6 93% Đúng E D L H S N G E T Y F L 405
hu37D3.v29.4 4,9 76% Đúng E D L H S N G A T Y F L 406
hu37D3.v29.5 1,4 64% Đúng E D L H S N G H T Y F L 407
hu37D3.v29.6 1,4 62% Đúng E D L H S N G K T Y F L 408
hu37D3.v29.7 4,6 90% Đúng E D L H S N G L T Y F L 409
hu37D3.v29.8 40,9 77% - E D L H S N A D T Y F L 410
hu37D3.v29.9 7,3 86% Đúng E D L H S N A Q T Y F L 411
hu37D3.v29.10 17,4 100% Đúng E D L H S N A E T Y F L 412

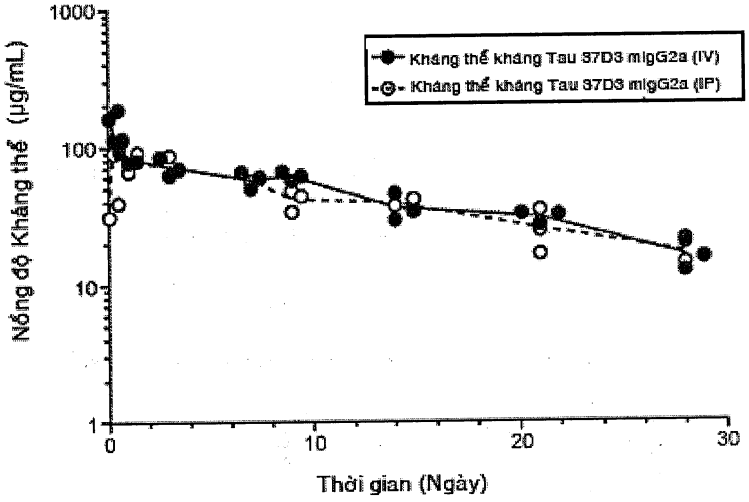
HÌNH 8C


SEQ ID:
hu37D3.v29.11 27.9 67% Đúng E D L H S N A A T Y F L 413
hu37D3.v29.12 7.0 50% Đúng E D L H S N A H T Y F L 414
hu37D3.v29.13 6.7 79% Đúng E D L H S N A K T Y F L 415
hu37D3.v29.14 22.0 92% Đúng E D L H S N A L T Y F L 416
hu37D3-H9.v30.1 23.5 87% Đúng D D L H S G G N T Y F L 417
hu37D3-H9.v30.2 4.2 96% Đúng D D L H S T G N T Y F L 418
hu37D3-H9.v30.3 36.1 83% Đúng D D L H S V G N T Y F L 419
hu37D3-H9.v30.4 22.0 87% Đúng D D L H S L G N T Y F L 420
hu37D3-H9.v30.5 29.1 80% Đúng D D L H S I G N T Y F L 421
hu37D3-H9.v30.6 19.1 270% - D D L H S P G N T Y F L 422
hu37D3-H9.v30.7 34.9 93% - D D L H S F G N T Y F L 423
hu37D3-H9.v30.8 31.4 105% - D D L H S Y G N T Y F L 424
hu37D3-H9.v30.9 36.4 63% - D D L H S H G N T Y F L 425
hu37D3-H9.v30.10 16.1 84% Đúng D D L H S K G N T Y F L 426
hu37D3-H9.v30.11 20.9 86% Đúng D D L H S R G N T Y F L 427
hu37D3-H9.v31.1 41.2 72% - D D L H S N A G T Y F L 428
hu37D3-H9.v31.2 10.6 90% Đúng D D L H S N A V T Y F L 429
hu37D3-H9.v31.3 9.8 93% Đúng D D L H S N A I T Y F L 430
hu37D3-H9.v31.4 0.8 533% - D D L H S N A P T Y F L 431
hu37D3-H9.v31.5 15.2 85% Đúng D D L H S N A F T Y F L 432
hu37D3-H9.v31.6 15.5 90% Đúng D D L H S N A Y T Y F L 433
hu37D3-H9.v31.7 6.9 83% Đúng D D L H S N A R T Y F L 434
hu37D3-H9.v31.8 10.9 78% Đúng D D L H S N A N V Y F L 435
hu37D3-H9.v31.9 7.5 81% Đúng D D L H S N A N I Y F L 436
hu37D3-H9.v31.10 5.5 261% - D D L H S N A N P Y F L 437
hu37D3-H9.v31.11 22.7 126% - D D L H S N A N F Y F L 438
hu37D3-H9.v31.12 41.6 99% - D D L H S N A N Y Y F L 439
hu37D3-H9.v31.13 48.1 83% - D D L H S N A N N Y F L 440
hu37D3-H9.v31.14 35.5 86% - D D L H S N A N R Y F L 441

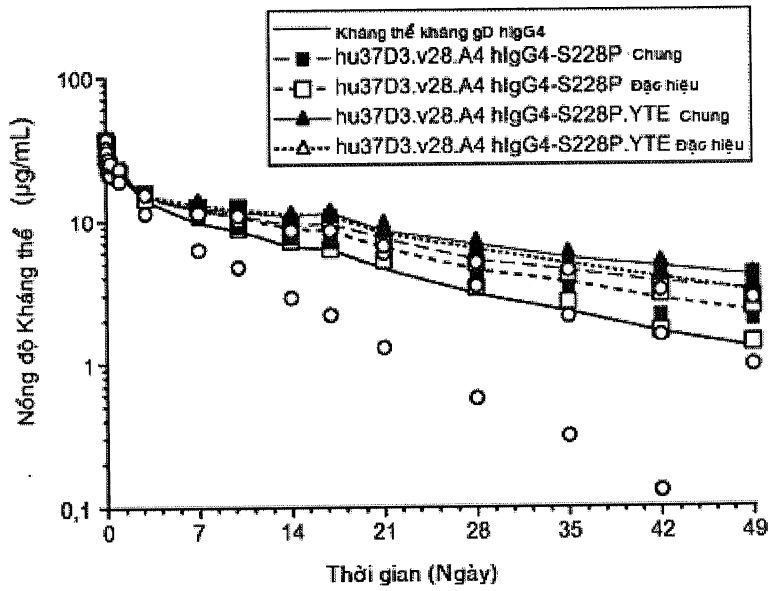
HÌNH 8D



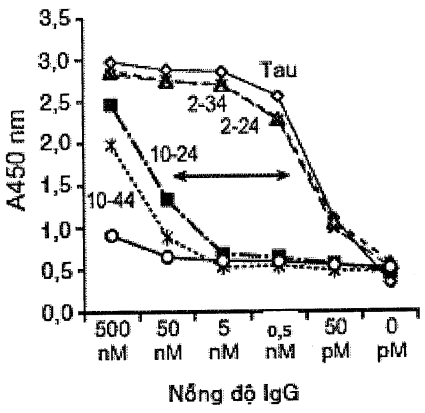
HÌNH 9



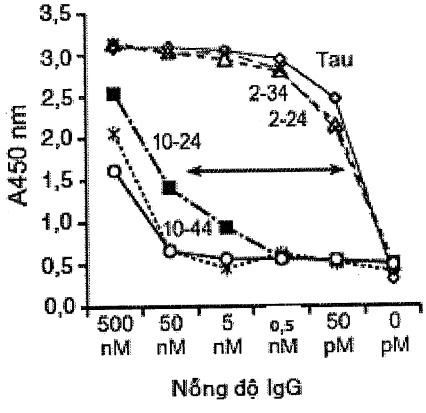
HÌNH 10



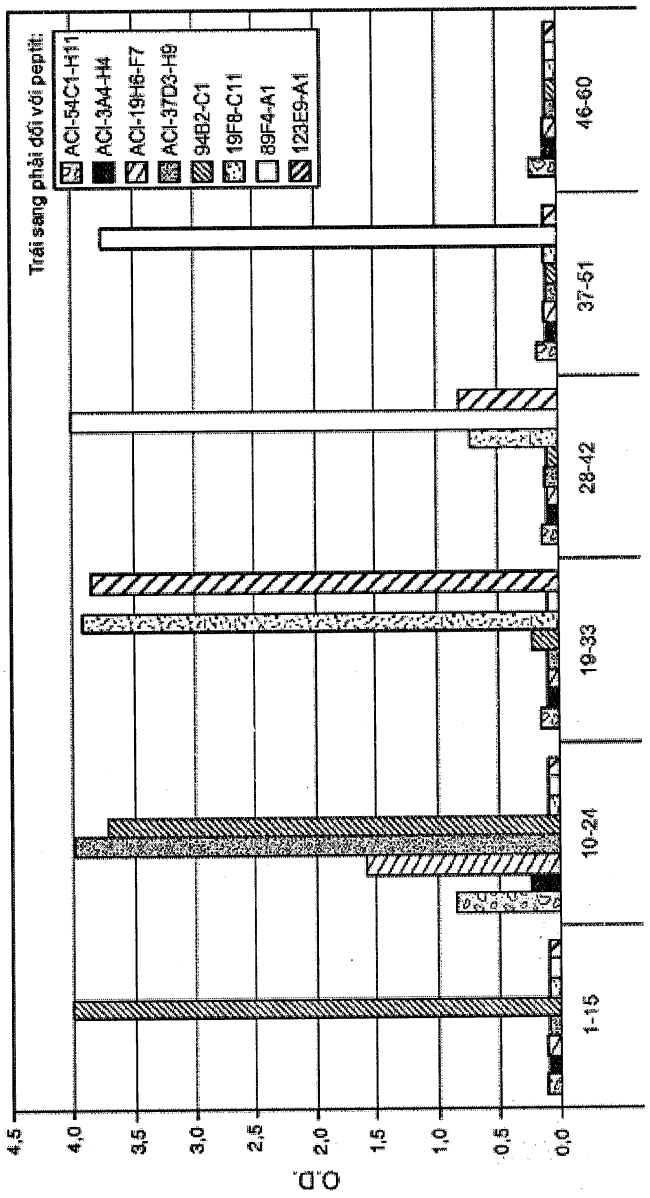
HÌNH 11



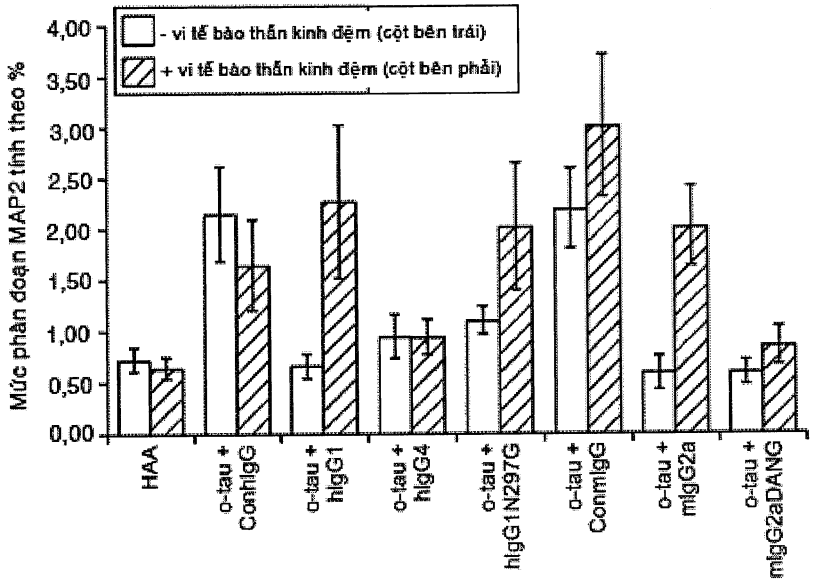
HÌNH 12B



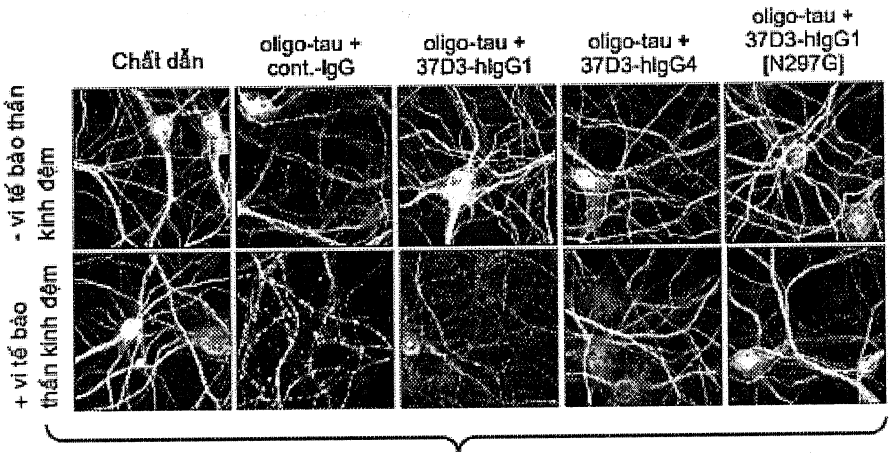
HÌNH 12C


Trái sang phải đối với peptit:
ACI-54C1-H11
ACI-3A4-H4
ACI-19H6-F7
ACI-37D3-H9
94B2-C1
19F8-C11
89F4-A1
123E9-A1
O.D.
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1-15
10-24
19-33
28-42
37-51
46-60

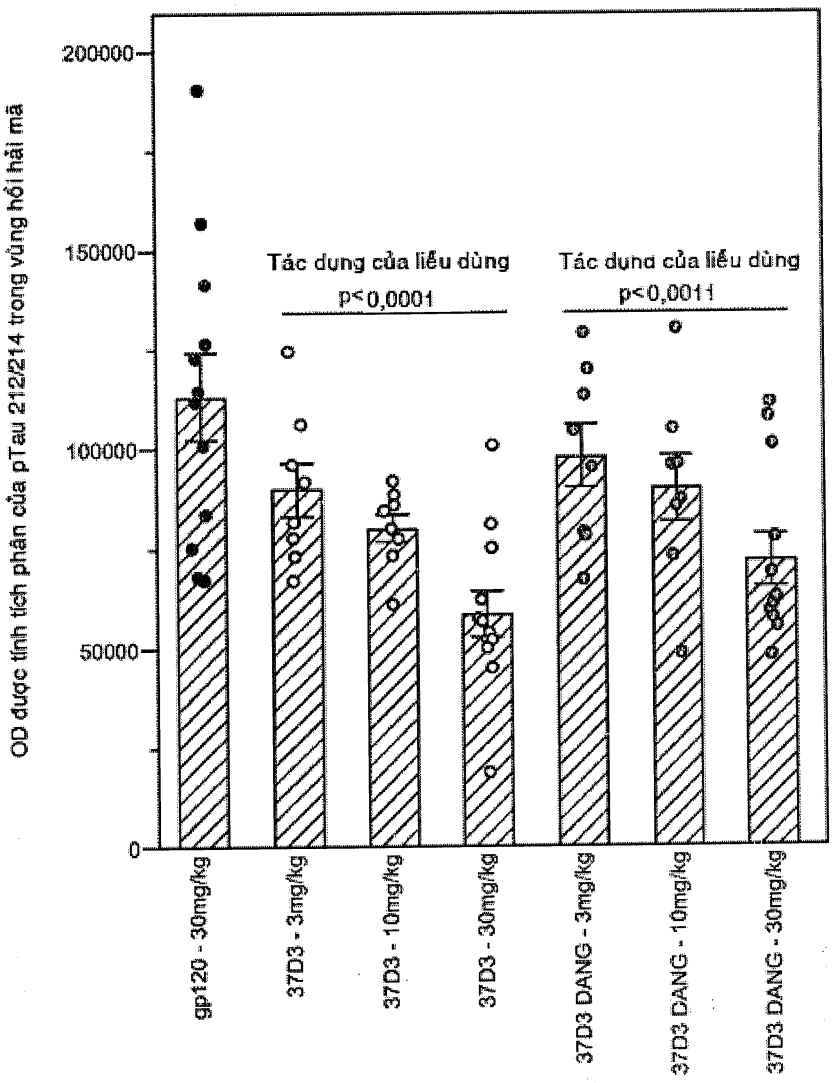
HÌNH 12A



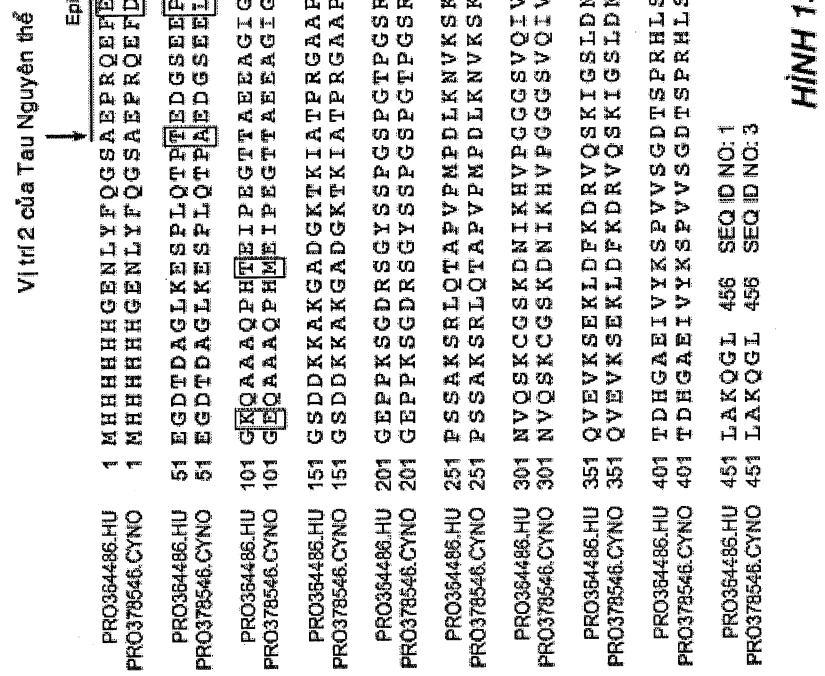
HÌNH 13A



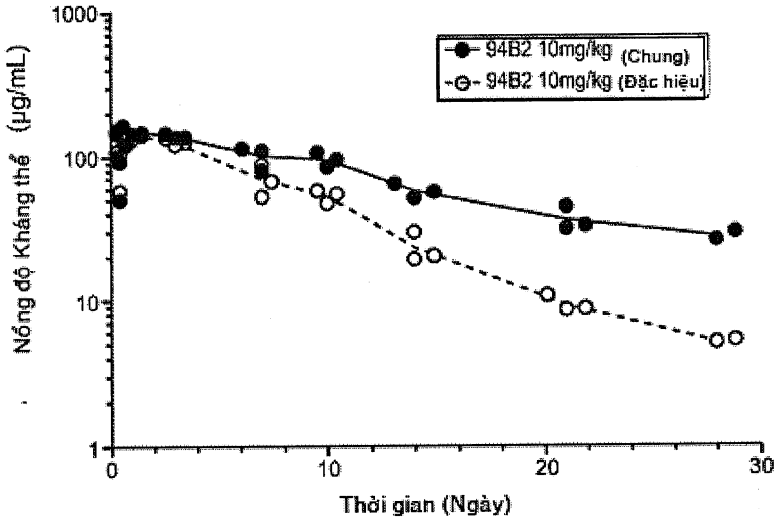
HÌNH 13B


OD được tính tích phân của pTau 212/214 trong vùng hồi hải mã
200000
150000
100000
50000
0
Tác dụng của liều dùng
p<0,0001
Tác dụng của liều dùng
p<0,0011
gp120 - 30mg/kg
37D3 - 3mg/kg
37D3 - 10mg/kg
37D3 - 30mg/kg
37D3 DANG - 3mg/kg
37D3 DANG - 10mg/kg
37D3 DANG - 30mg/kg

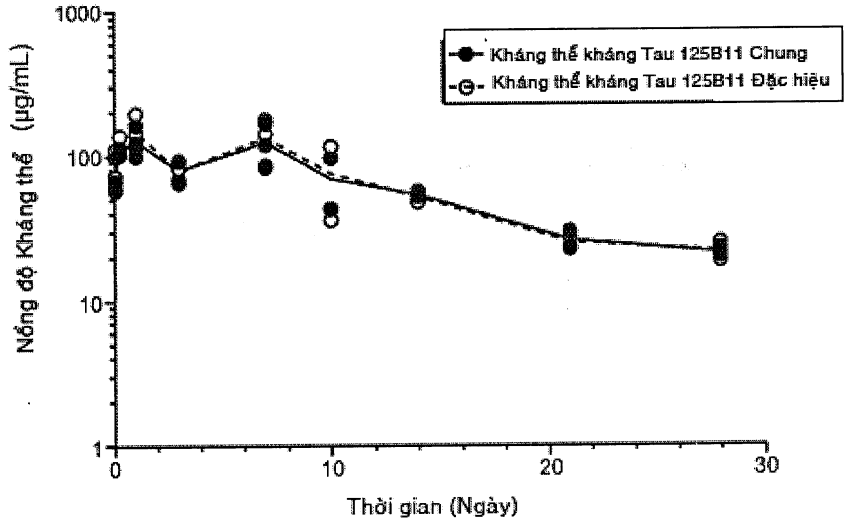
HÌNH 14


Vị trí 2 của Tau Nguyên thể
Epitop 37D9 (2-24)
PRO364486.HU 1 MHHHHHHGENLYFQGSAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQ 50
PRO378546.CYNO 1 MHHHHHHGENLYFQGSAEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRKDQEGYTMLQDQ 50
PRO364486.HU 51 EGDTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAP 100
PRO378546.CYNO 51 EGDTDAGLKESPLQTPAEDGSEELGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDERAP 100
PRO364486.HU 101 GKQAAAQPHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGT 150
PRO378546.CYNO 101 GEQAAAQPHMEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGT 150
PRO364486.HU 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200
PRO378546.CYNO 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200
PRO364486.HU 201 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPPTREPKKVAVVRTPPKS 250
PRO378546.CYNO 201 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPPAREPKKVAVVRTPPKS 250
PRO364486.HU 251 PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLS 300
PRO378546.CYNO 251 PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLS 300
PRO364486.HU 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGG 350
PRO378546.CYNO 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGG 350
PRO364486.HU 351 QVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAK 400
PRO378546.CYNO 351 QVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAK 400
PRO364486.HU 401 TDHGAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSAS 450
PRO378546.CYNO 401 TDHGAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSAS 450
PRO364486.HU 451 LAKQGL 456 SEQ ID NO: 1
PRO378546.CYNO 451 LAKQGL 456 SEQ ID NO: 3

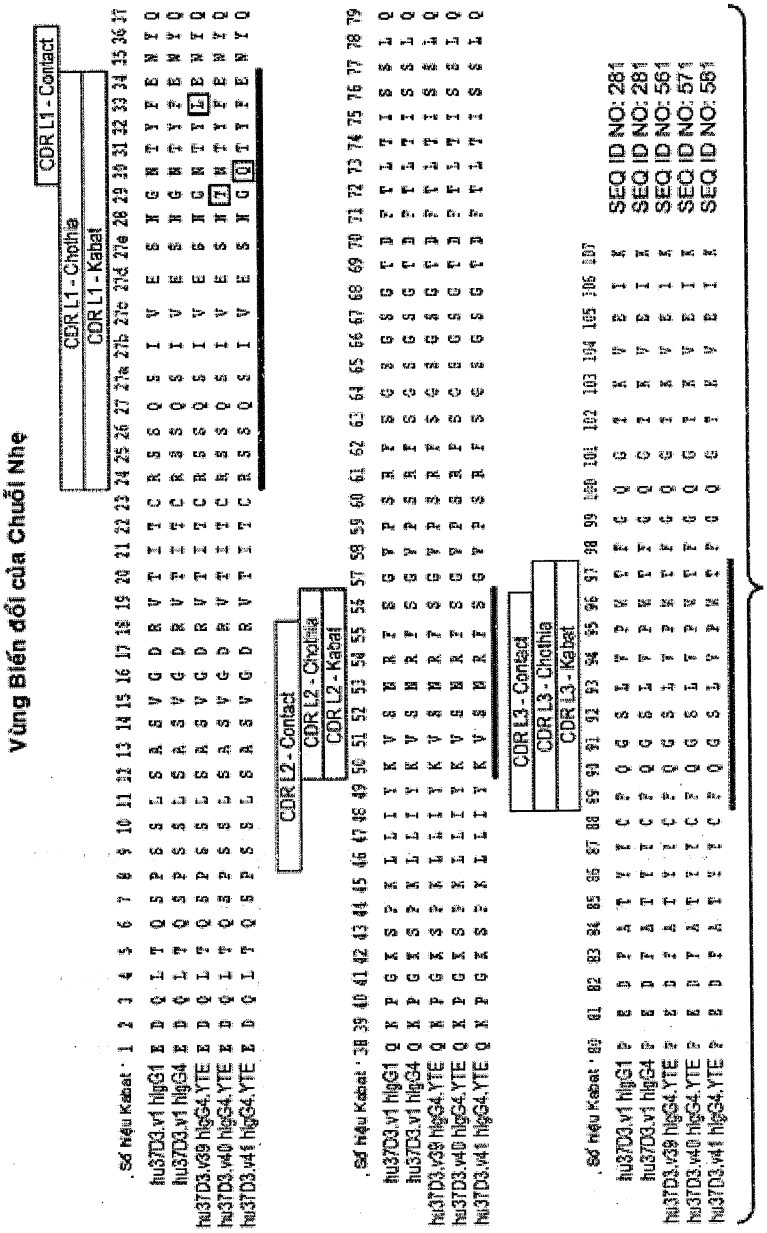
HÌNH 15



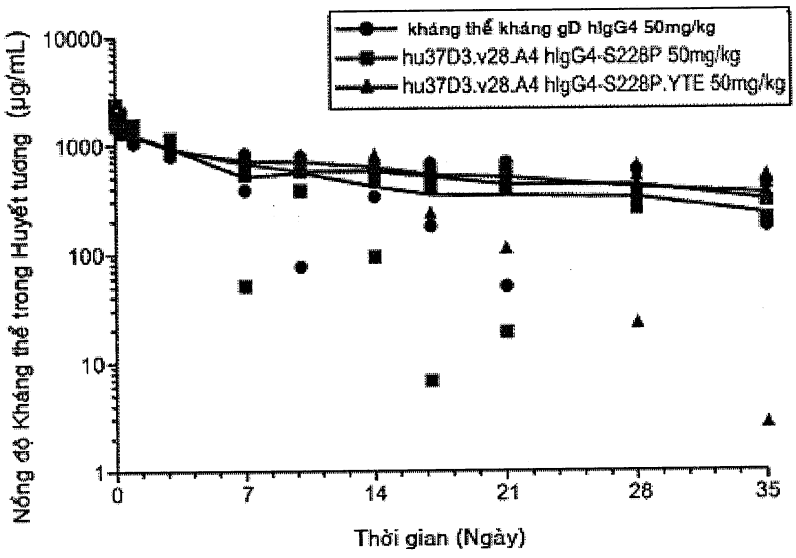
HÌNH 16



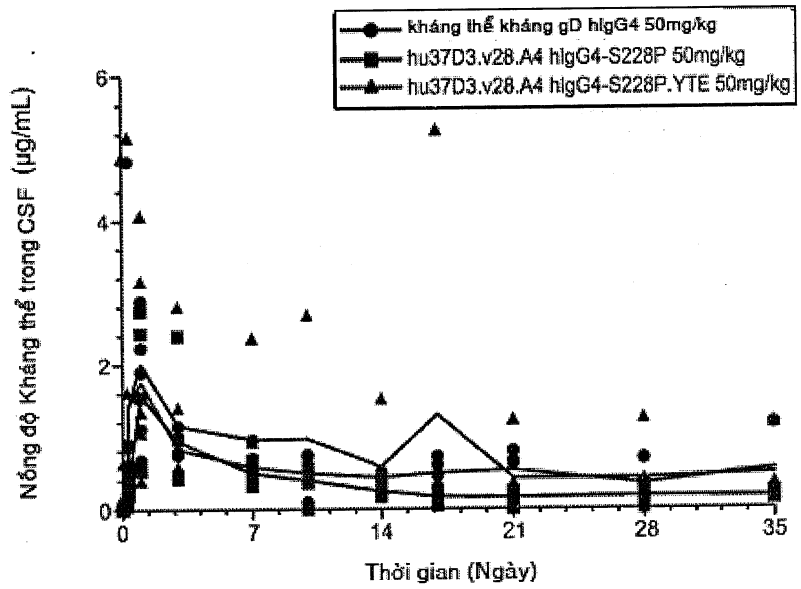
HÌNH 17


Vùng Biến đổi của Chuỗi Nhẹ
CDR L1 - Contact
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - Contact
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - Contact
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Số hiệu Kabat
hu37D3.v1 hIgG1
hu37D3.v1 hIgG4
hu37D3.v39 hIgG4.YTE
hu37D3.v40 hIgG4.YTE
hu37D3.v41 hIgG4.YTE
SEQ ID NO: 281
SEQ ID NO: 281
SEQ ID NO: 561
SEQ ID NO: 571
SEQ ID NO: 581

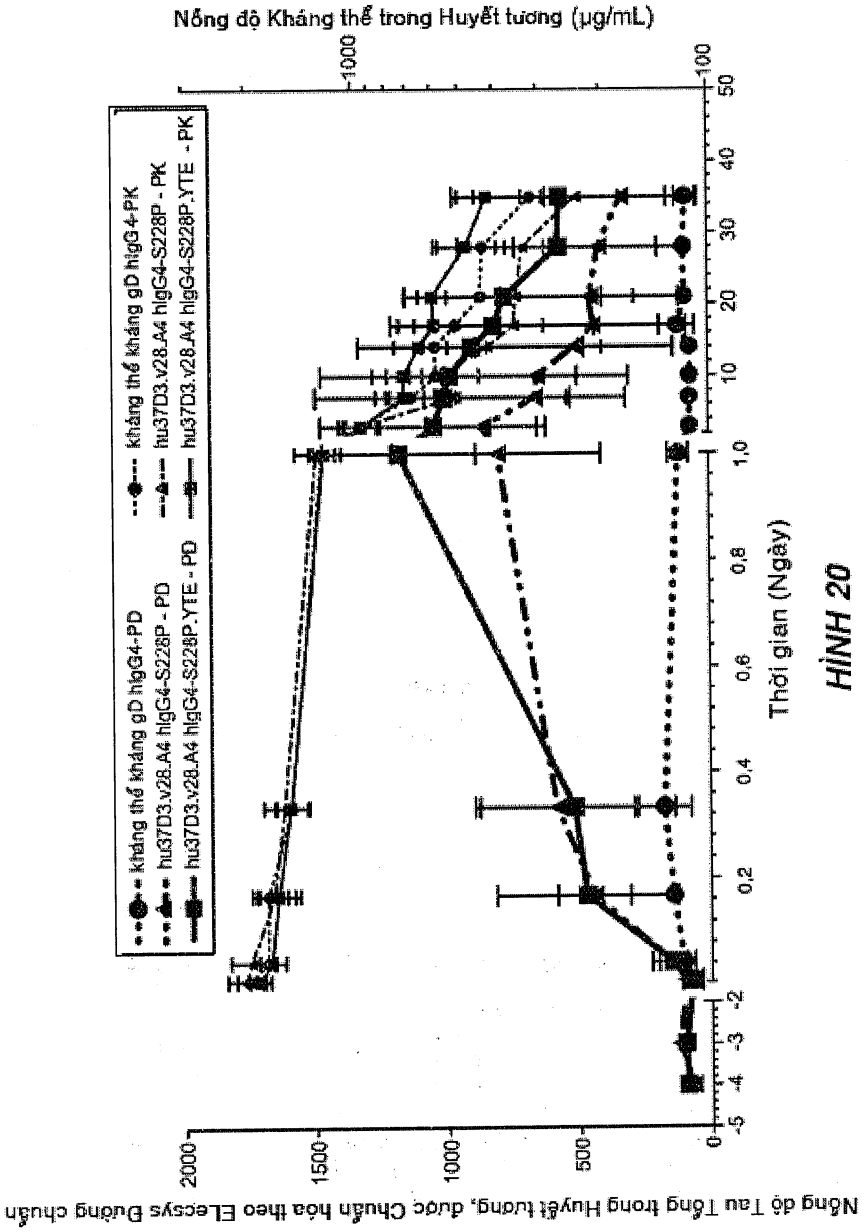
HÌNH 18



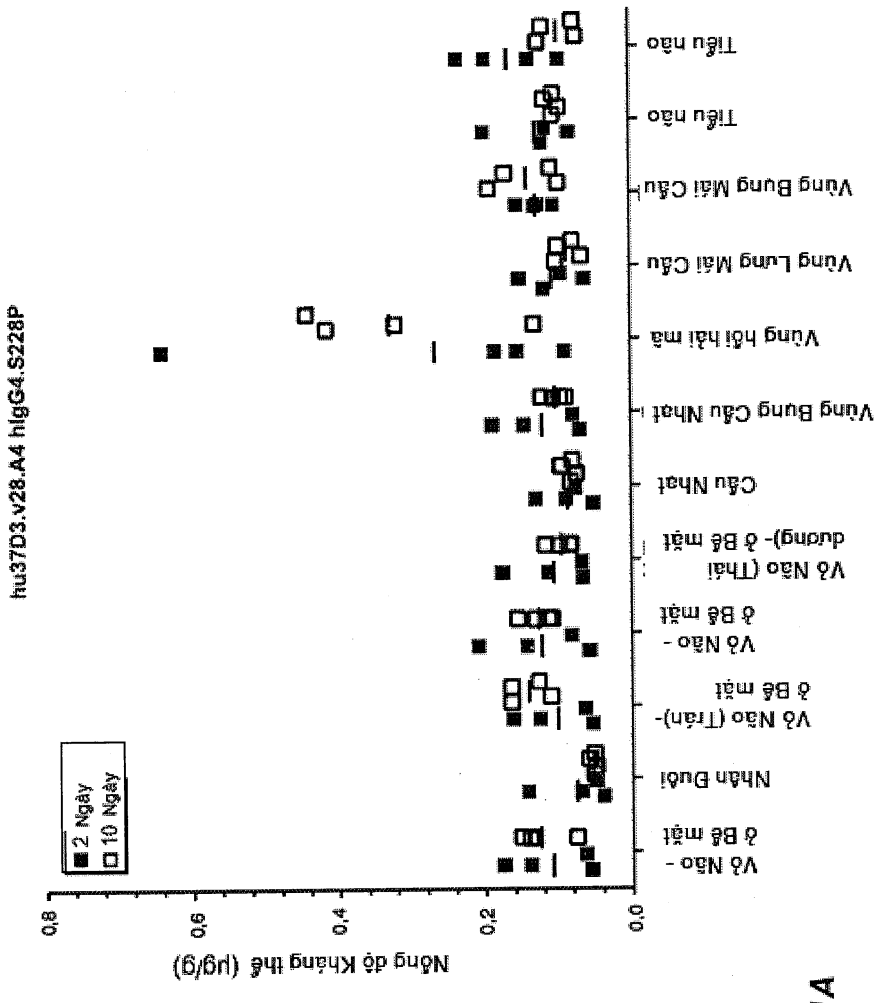
HÌNH 19A



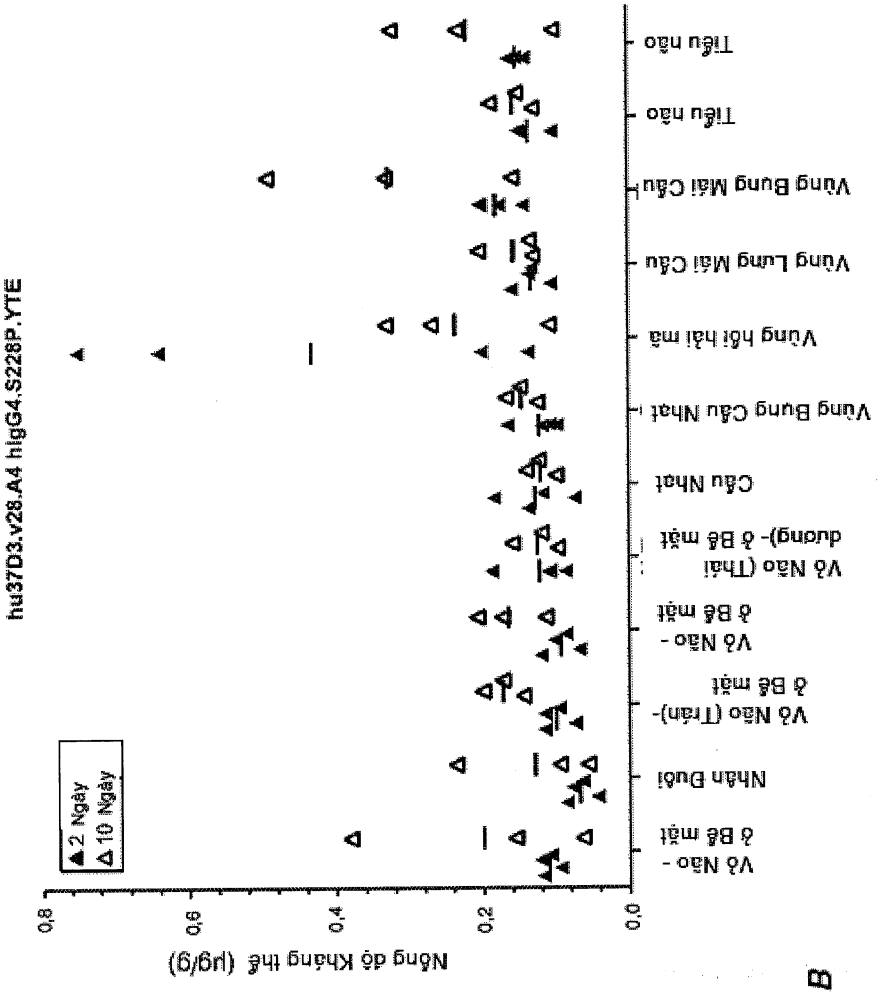
HÌNH 19B


Nồng độ Kháng thể trong Huyết tương (µg/mL)
Nồng độ Tau Tổng trong Huyết tương, được Chuẩn hóa theo Elecsys Đường chuẩn
Thời gian (Ngày)
kháng thể kháng gD hIgG4-PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD
kháng thể kháng gD hIgG4-PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PK

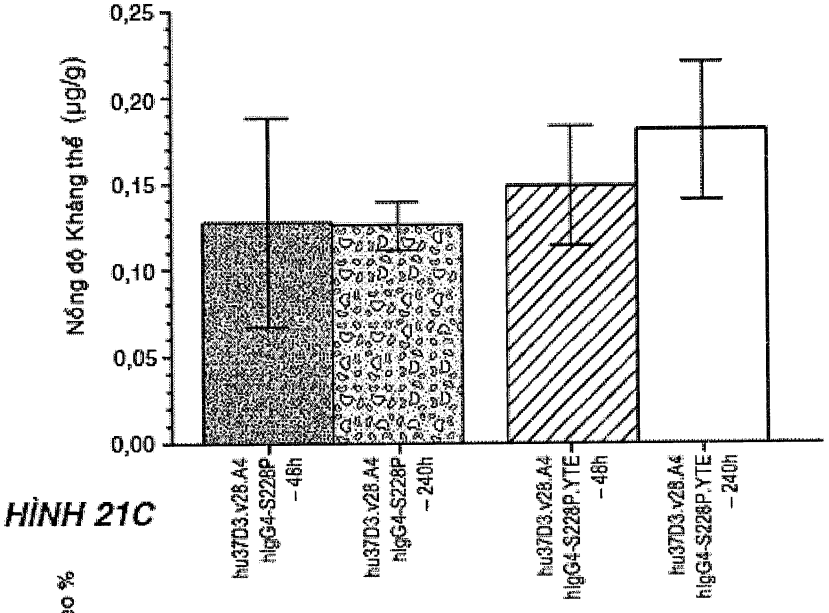
HÌNH 20


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P
Nồng độ Kháng thể (µg/g)
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
2 Ngày
10 Ngày
Vô Não - ở Bề mặt
Nhân Buồi
Vỏ Não (Trán)- ở Bề mặt
Vỏ Não - ở Bề mặt
Vỏ Não (Thái dương)- ở Bề mặt
Cầu Nhạt
Vùng Bụng Cầu Nhạt
Vùng hồi hải mã
Vùng Lưng Mái Cầu
Vùng Bụng Mái Cầu
Tiểu não
Tiểu não

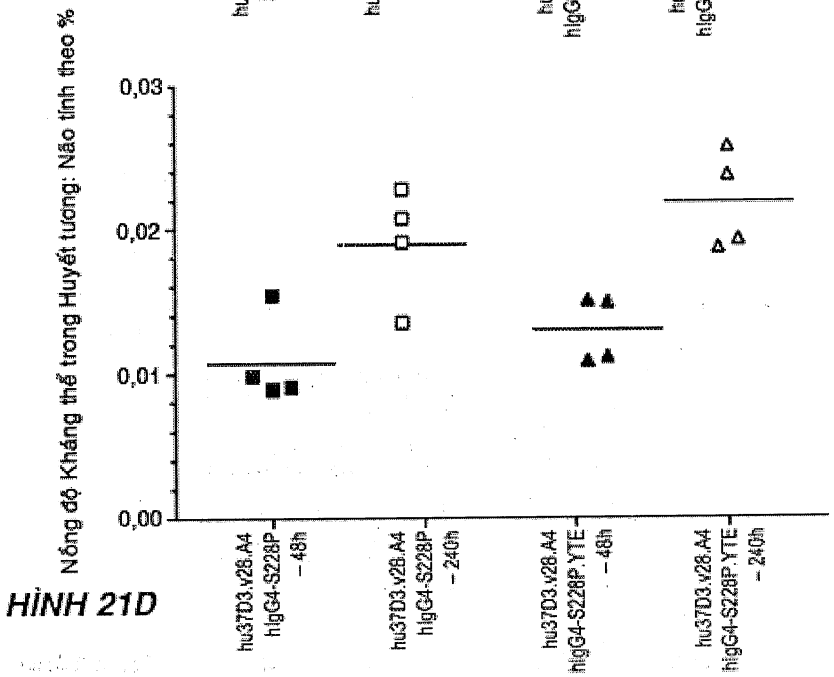
HÌNH 21A


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE
Nồng độ Kháng thể (µg/g)
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
▲2 Ngày
△10 Ngày
Vô Não - ở Bề mặt
Nhân Dưới
Vô Não (Trán)- ở Bề mặt
Vô Não - ở Bề mặt
Vô Não (Thái dương)- ở Bề mặt
Cầu Nhạt
Vùng Bụng Cầu Nhạt
Vùng hồi hải mã
Vùng Lưng Mái Cầu
Vùng Bụng Mái Cầu
Tiểu não
Tiểu não
Tiểu não

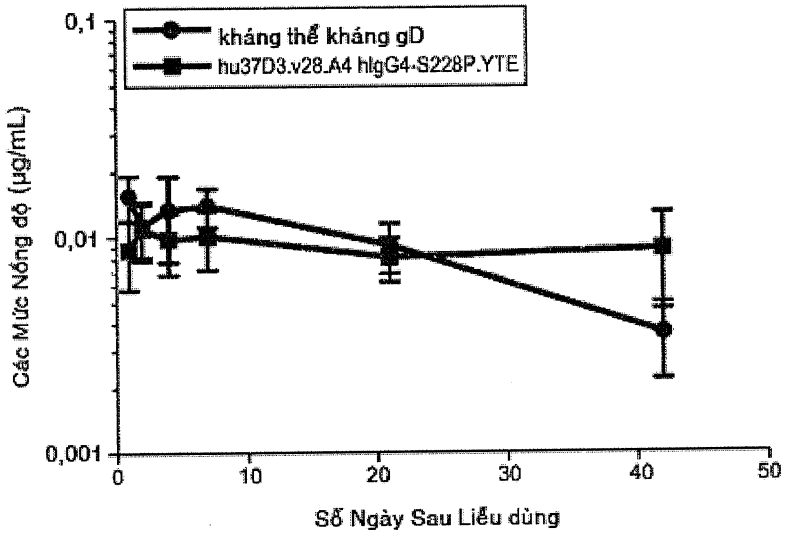
HÌNH 21B



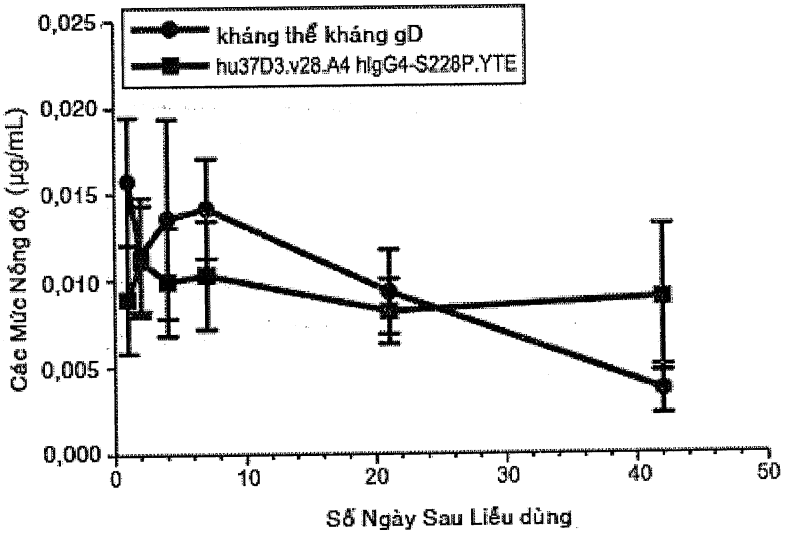
HÌNH 21C



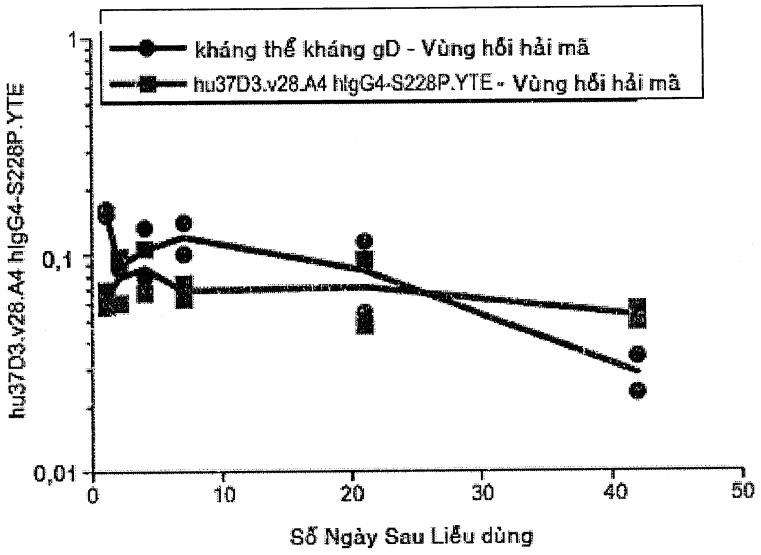
HÌNH 21D



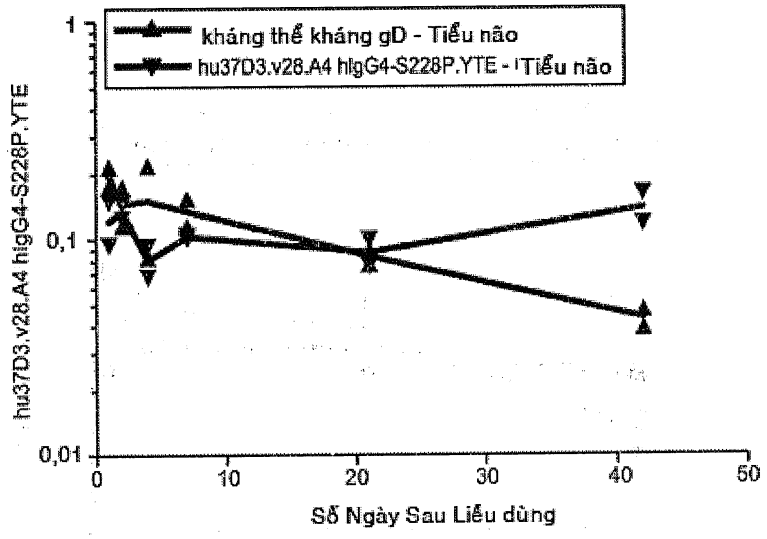
HÌNH 22A



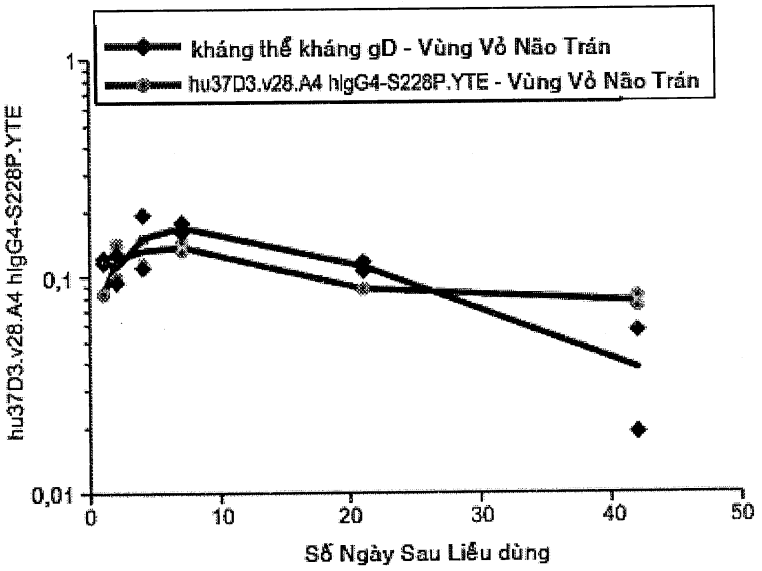
HÌNH 22B



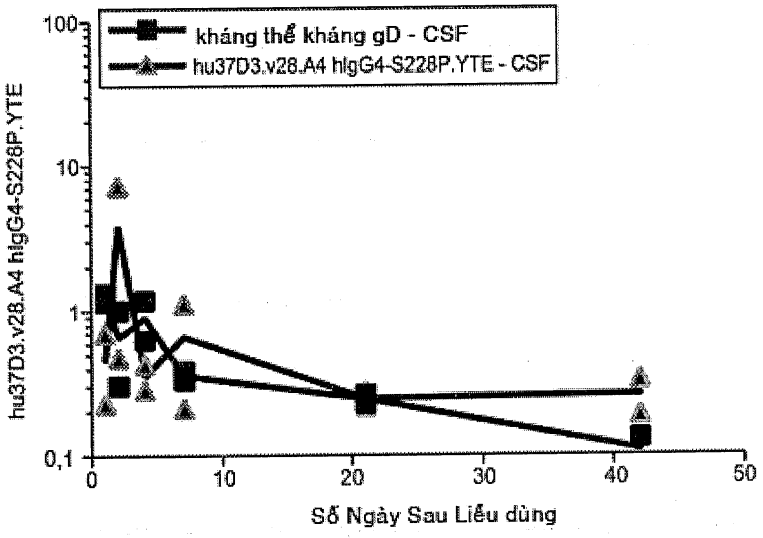
HÌNH 23A



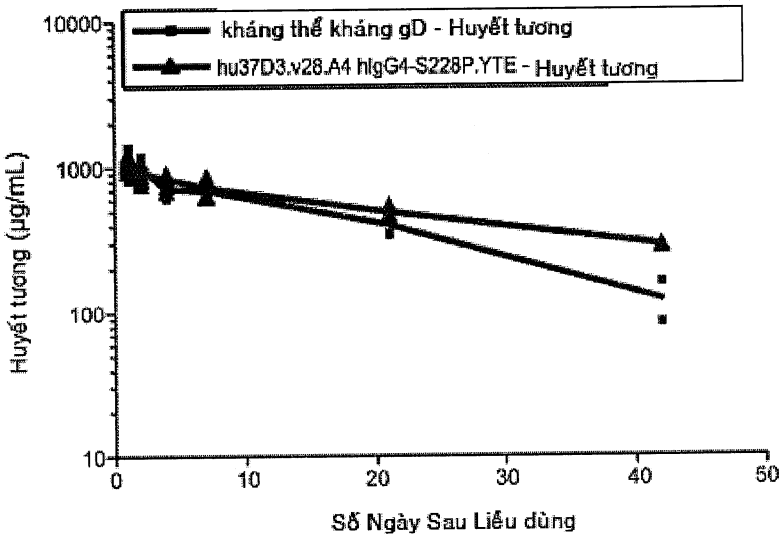
HÌNH 23B



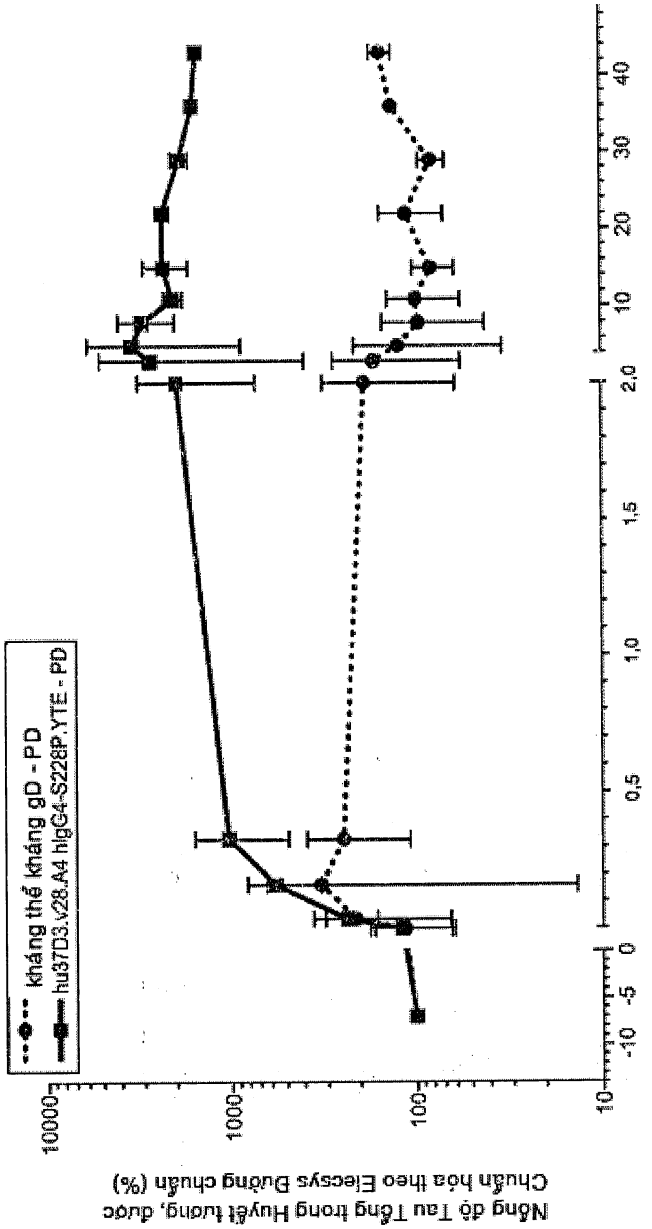
HÌNH 23C



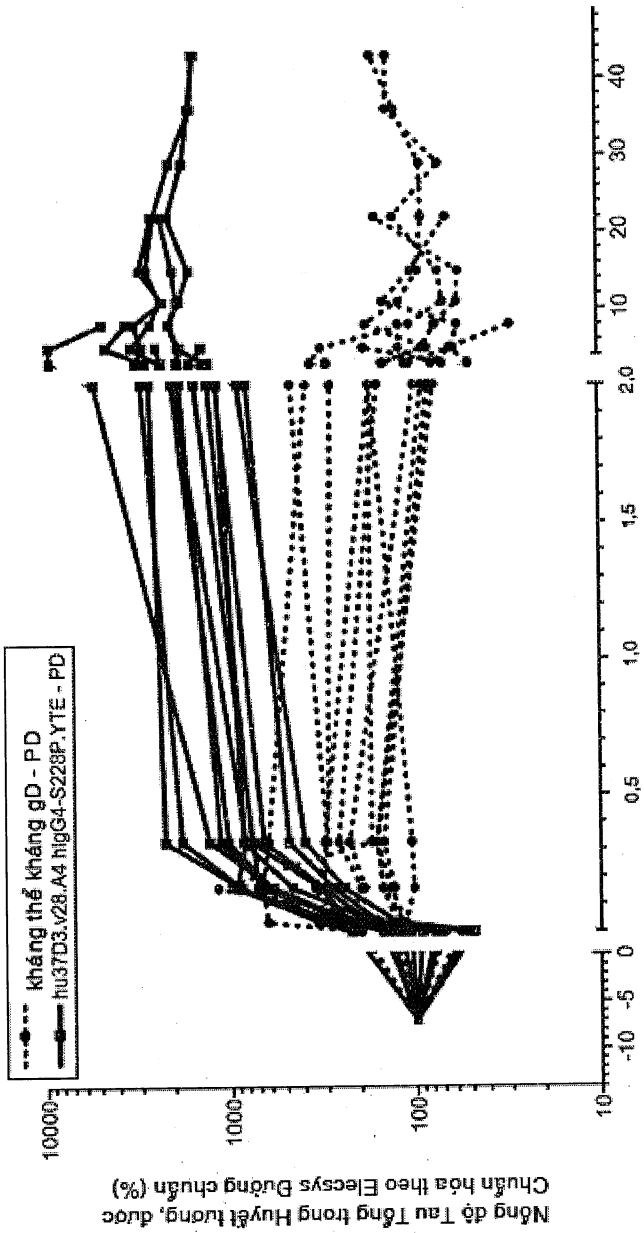
HÌNH 23D


kháng thể kháng gD - Huyết tương
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - Huyết tương
Huyết tương (µg/mL)
10000
1000
100
10
0
10
20
30
40
50
Số Ngày Sau Liều dùng

HÌNH 23E


Nồng độ Tau Tổng trong Huyết tương, được Chuẩn hóa theo Elecsys Đường chuẩn (%)
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0,5
1,0
1,5
2,0
10
20
30
40
Thời gian (Ngày)
kháng thể kháng gD - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228PYTE - PD

HÌNH 24A


kháng thể kháng gD - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228PYTE - PD
Nồng độ Tau Tổng trong Huyết tương, được Chuẩn hóa theo Elecsys Đường chuẩn (%)
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0,5
1,0
1,5
2,0
10
20
30
40
Thời gian (Ngày)

HÌNH 24B

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> AC IMMUNE SA
GENENTECH, INC.
ADOLFSSON, Oskar
AYALON, Gai
HOTZEL, Isidro
DICARA, Danielle

<120> KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG ĐƯỢC PHÂN LẬP MÀ LIÊN KẾT VÀO TAU CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM BAO GỒM KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

<130> 01147-0006-00PCT

<140> PCT/US16/35409
<141> 02-06-2016

<150> US 62/171,693
<151> 05-06-2015

<160> 602

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 456
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính hỗn tạp
<223> trình tự Tau của người

<400> 1

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1 5 10 15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
20 25 30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
35 40 45

Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln

50 55 60

Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp
65 70 75 80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
85 90 95

Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile
100 105 110

Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser
115 120 125

Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser
130 135 140

Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala
145 150 155 160

Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
165 170 175

Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
180 185 190

Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
195 200 205

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys
225 230 235 240

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
245 250 255

```
Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
            260                 265                 270

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
    290                 295                 300

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
305                 310                 315                 320

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
                325                 330                 335

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
            340                 345                 350

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
        355                 360                 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
    370                 375                 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
385                 390                 395                 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
                405                 410                 415

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
            420                 425                 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
        435                 440                 445
```

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
450 455

<210> 2
<211> 23
<212> PRT
<213> Người Khôn ngoan

<220>
<221> đặc tính hỗn tạp
<223> Epitop Tau của người (2-24)

<400> 2

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 3
<211> 456
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài

<220>
<221> đặc tính hỗn tạp
<223> Trình tự Tau của khỉ đuôi dài

<400> 3

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1 5 10 15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
20 25 30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Glu Gly Tyr Thr Met Leu Gln
35 40 45

```
Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
    50                  55                  60

Thr Pro Ala Glu Asp Gly Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Thr Ser Asp
65                  70                  75                  80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
                85                  90                  95

Glu Arg Ala Pro Gly Glu Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Met Glu Ile
            100                 105                 110

Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser
        115                 120                 125

Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala
145                 150                 155                 160

Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
            180                 185                 190

Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
        195                 200                 205

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
    210                 215                 220

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Ala Arg Glu Pro Lys Lys
225                 230                 235                 240

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
```

245 250 255

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
260 265 270

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
290 295 300

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
325 330 335

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
340 345 350

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
355 360 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
370 375 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
385 390 395 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
405 410 415

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
420 425 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
435 440 445

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
450 455

<210> 4
<211> 23
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài

<220>
<221> đặc tính hỗn tạp
<223> Epitop Tau của khỉ đuôi dài (2-24)

<400> 4

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 5

<400> 5
000

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7

<400> 7
000

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9

000

<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 37D3-H9

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 37D3-H9

<400> 11

Asp Asp Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 37D3-H9

<400> 12

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 13
<211> 17

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 37D3-H9

<400> 13

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 37D3-H9

<400> 14

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 37D3-H9

<400> 15

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 37D3-H9

<400> 16

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 37D3-H9

<400> 17

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 37D3-H9b

<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 37D3-H9b

<400> 21

Glu Asp Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 37D3-H9b

<400> 22

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 37D3-H9b

<400> 23

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 24
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 37D3-H9b

<400> 24

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 37D3-H9b

<400> 25

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 37D3-H9b

<400> 26

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 37D3-H9b

<400> 27

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 11E10-B8

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 11E10-B8

<400> 31

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 5
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 11E10-B8

<400> 32

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 11E10-B8

<400> 33

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 11E10-B8

<400> 34

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 11E10-B8

<400> 35

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 11E10-B8

<400> 36

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 11E10-B8

<400> 37

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 41

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 42

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 43

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 44

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 45

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 46

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 54C1-H11 và 61E7-C4

<400> 47

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 3A4-H4

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 3A4-H4

<400> 51

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 3A4-H4

<400> 52

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 3A4-H4

<400> 53

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 3A4-H4

<400> 54

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 55
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 3A4-H4

<400> 55

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 3A4-H4

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 3A4-H4

<400> 57

Phe Gln Gly Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 19H6-F7

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Pro Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 19H6-F7

<400> 61

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 19H6-F7

<400> 62

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 19H6-F7

<400> 63

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 19H6-F7

<400> 64

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 19H6-F7

<400> 65

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 19H6-F7

<400> 66

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 19H6-F7

<400> 67

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 94B2-C1

<400> 70

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 71
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 94B2-C1

<400> 71

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 94B2-C1

<400> 72

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 94B2-C1

<400> 73

Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 94B2-C1

<400> 74

Gln Gly Ala Tyr
1

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 94B2-C1

<400> 75

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 94B2-C1

<400> 76

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 77

<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 94B2-C1

<400> 77

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 125B11-H3

<400> 80

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 125B11-H3

<400> 81

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gly Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 125B11-H3

<400> 82

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 83
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 125B11-H3

<400> 83

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 84
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 125B11-H3

<400> 84

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 125B11-H3

<400> 85

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 125B11-H3

<400> 86

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 125B11-H3

<400> 87

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 113F5-F7

<400> 90

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Asn Phe Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 107

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 113F5-F7

<400> 91

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ile Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Val Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 113F5-F7

<400> 92

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 93
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 113F5-F7

<400> 93

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 94
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 113F5-F7

<400> 94

Gly Thr Ser Tyr
1

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 113F5-F7

<400> 95

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 96
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 113F5-F7

<400> 96

Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 113F5-F7

<400> 97

Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 26C1-B11

<400> 100

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 26C1-B11

<400> 101

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 26C1-B11

<400> 102

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 26C1-B11

<400> 103

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 26C1-B11

<400> 104

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 26C1-B11

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 26C1-B11

<400> 106

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 26C1-B11

<400> 107

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 26C1-C8

<400> 110

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 26C1-C8

<400> 111

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 26C1-C8

<400> 112

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 26C1-C8

<400> 113

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 26C1-C8

<400> 114

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 26C1-C8

<400> 115

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 26C1-C8

<400> 116

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 26C1-C8

<400> 117

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 30G1-B2

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met Tyr Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ile Arg Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 121
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 30G1-B2

<400> 121

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Leu Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Thr Arg Leu Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 30G1-B2

<400> 122

Asp Tyr Glu Met Tyr
1 5

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 30G1-B2

<400> 123

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 30G1-B2

<400> 124

Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 30G1-B2

<400> 125

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 30G1-B2

<400> 126

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 30G1-B2

<400> 127

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 66F5-A1

<400> 130

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Val Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Gly Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 66F5-A1

<400> 131

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile 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 Asp Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 66F5-A1

<400> 132

Asp Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 66F5-A1

<400> 133

Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 66F5-A1

<400> 134

Pro His Phe Asp Tyr
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 66F5-A1

<400> 135

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 66F5-A1

<400> 136

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 66F5-A1

<400> 137

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 123E9-A1

<400> 140

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe Trp Gly Leu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 123E9-A1

<400> 141

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Phe Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 142
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 123E9-A1

<400> 142

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 123E9-A1

<400> 143

Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 123E9-A1

<400> 144

Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe
1 5 10

<210> 145
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 123E9-A1

<400> 145

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 123E9-A1

<400> 146

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 123E9-A1

<400> 147

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 15C6-A7

<400> 150

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Met Met Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 15C6-A7

<400> 151

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 15C6-A7

<400> 152

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 153

<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 15C6-A7

<400> 153

Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 15C6-A7

<400> 154

Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 155
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 15C6-A7

<400> 155

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 15C6-A7

<400> 156

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 15C6-A7

<400> 157

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 19F8-B1

<400> 160

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 161
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 19F8-B1

<400> 161

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 19F8-B1

<400> 162

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 19F8-B1

<400> 163

Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 19F8-B1

<400> 164

Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 165
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 19F8-B1

<400> 165

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 19F8-B1

<400> 166

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 19F8-B1

<400> 167

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 24A11-D5

<400> 170

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 171
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 24A11-D5

<400> 171

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 172
<211> 5

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 24A11-D5

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 24A11-D5

<400> 173

Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 24A11-D5

<400> 174

Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 175
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 24A11-D5

<400> 175

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 176
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 24A11-D5

<400> 176

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 24A11-D5

<400> 177

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180
<211> 114

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 126F11-G11

<400> 180

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Asp Phe Ala Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 181
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 126F11-G11

<400> 181

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 126F11-G11

<400> 182

Asp Asp Tyr Met His
1 5

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 126F11-G11

<400> 183

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 126F11-G11

<400> 184

Phe Ala Tyr Gly Tyr
1 5

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 126F11-G11

<400> 185

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 126F11-G11

<400> 186

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 126F11-G11

<400> 187

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Ala
1 5

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 89F4-A1

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Thr Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 191
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 89F4-A1

<400> 191

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser
20 25 30

Ser Glu Gln Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser 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 Gly Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 192
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 89F4-A1

<400> 192

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 193
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 89F4-A1

<400> 193

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 89F4-A1

<400> 194

Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 89F4-A1

<400> 195

Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser Ser Glu Gln Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 89F4-A1

<400> 196

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 89F4-A1

<400> 197

His Gln Tyr Leu Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 93A8-D2

<400> 200

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Asp Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ser
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 93A8-D2

<400> 201

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Ala Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 202
<211> 5
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 93A8-D2

<400> 202

Asp Tyr Tyr Val Asn
1 5

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 93A8-D2

<400> 203

Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Asn
1 5 10 15

Asp

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 93A8-D2

<400> 204

Glu Gly Gly Thr Gly Tyr
1 5

<210> 205
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 93A8-D2

<400> 205

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 93A8-D2

<400> 206

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 93A8-D2

<400> 207

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210
<211> 120
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 14F5-D9

<400> 210

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Glu Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Phe Val Ser Arg Asp Thr Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 211
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 14F5-D9

<400> 211

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Leu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 212
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 14F5-D9

<400> 212

Asp Phe Tyr Met Glu
1 5

<210> 213
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 14F5-D9

<400> 213

Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 14F5-D9

<400> 214

Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr
1 5

<210> 215
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 14F5-D9

<400> 215

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 216
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 14F5-D9

<400> 216

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 14F5-D9

<400> 217

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 73H6-B8

<400> 220

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 73H6-B8

<400> 221

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 73H6-B8

<400> 222

Ser Tyr Gly Val His
1 5

<210> 223
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 73H6-B8

<400> 223

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 73H6-B8

<400> 224

Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 73H6-B8

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 73H6-B8

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 73H6-B8

<400> 227

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
1 5

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 22G7-C9

<400> 230

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Cys
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ser Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Gly Thr Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 231
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 22G7-C9

<400> 231

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 232
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 22G7-C9

<400> 232

Asp Cys Ser Ile His
1 5

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 22G7-C9

<400> 233

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ser Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 22G7-C9

<400> 234

Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 22G7-C9

<400> 235

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 22G7-C9

<400> 236

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 22G7-C9

<400> 237

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 7A11-C12

<400> 240

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 241
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 7A11-C12

<400> 241

Asp Val Val Met Ser Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp His Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Ile Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 7A11-C12

<400> 242

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 7A11-C12

<400> 243

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 7A11-C12

<400> 244

Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr
1 5

<210> 245
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 7A11-C12

<400> 245

Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 7A11-C12

<400> 246

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 247

<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 7A11-C12

<400> 247

Ser Gln Ser Thr His Val Ile Phe Thr
1 5

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 12A10-E8

<400> 250

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Val Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Lys Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 12A10-E8

<400> 251

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 12A10-E8

<400> 252

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 12A10-E8

<400> 253

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 254
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 12A10-E8

<400> 254

Gly Gly Arg Pro Asp Tyr
1 5

<210> 255
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 12A10-E8

<400> 255

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 12A10-E8

<400> 256

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 12A10-E8

<400> 257

Leu Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 55E7-F11

<400> 260

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Gly Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 108

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 55E7-F11

<400> 261

Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Lys Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 262
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 55E7-F11

<400> 262

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 263
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 55E7-F11
<400> 263

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 55E7-F11

<400> 264

Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 55E7-F11

<400> 265

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 266
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 55E7-F11

<400> 266

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 55E7-F11

<400> 267

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của 52F6-F11

<400> 270

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Asn Ser Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của 52F6-F11

<400> 271

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Phe Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của 52F6-F11

<400> 272

His Tyr Trp Met His
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của 52F6-F11

<400> 273

Tyr Ile Tyr Pro Thr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 274
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của 52F6-F11

<400> 274

Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe
1 5

<210> 275
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của 52F6-F11

<400> 275

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của 52F6-F11

<400> 276

Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của 52F6-F11

<400> 277

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3-H9.v1

<400> 280

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3-H9.v1

<400> 281

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 282

<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3-H9.v1

<400> 282

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3-H9.v1

<400> 283

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3-H9.v1

<400> 284

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 285
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v1

<400> 285

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3-H9.v1

<400> 286

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3-H9.v1

<400> 287

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 288
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v1 IgG1

<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 289
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v1 IgG1

<400> 289

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 290
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3-H9.v5

<400> 290

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3-H9.v5

<400> 291

Glu Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3-H9.v5

<400> 292

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3-H9.v5

<400> 293

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3-H9.v5

<400> 294

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 295
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5

<400> 295

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3-H9.v5

<400> 296

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3-H9.v5

<400> 297

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu94B2.v105

<400> 300

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 301
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu94B2.v105

<400> 301

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu94B2.v105

<400> 302

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 303
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu94B2.v105

<400> 303

Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 304
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu94B2.v105

<400> 304

Gln Gly Ala Tyr
1

<210> 305
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu94B2.v105

<400> 305

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu94B2.v105

<400> 306

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu94B2.v105

<400> 307

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của hu125B11.v17

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) của hu125B11.v17

<400> 311

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của hu125B11.v17

<400> 312

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 313
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của hu125B11.v17

<400> 313

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 314
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của hu125B11.v17

<400> 314

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của hu125B11.v17

<400> 315

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của hu125B11.v17

<400> 316

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của hu125B11.v17

<400> 317

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của hu125B11.v26

<400> 320

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) của hu125B11.v26

<400> 321

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của hu125B11.v26

<400> 322

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 323
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của hu125B11.v26

<400> 323

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 324
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của hu125B11.v26

<400> 324

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của hu125B11.v26

<400> 325

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của hu125B11.v26

<400> 326

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của hu125B11.v26

<400> 327

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của hu125B11.v28

<400> 330

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VH) của hu125B11.v28

<400> 331

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của hu125B11.v28

<400> 332

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 333
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của hu125B11.v28

<400> 333

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 334
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của hu125B11.v28

<400> 334

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 335
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của hu125B11.v28

<400> 335

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của hu125B11.v28

<400> 336

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của hu125B11.v28

<400> 337

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 341

Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 342

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 343

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 344

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 345
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v28.A4
<400> 345

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 346

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3-H9.v28.A4

<400> 347

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 348
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 349
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE

<400> 349

Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

```
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Đối chứng không được tạo ứng suất (giá trị trung bình, n=9)

<400> 350

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 351
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5

<400> 351

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.1

<400> 352

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 353
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.2

<400> 353

Glu Asp Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.3

<400> 354

Glu Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 355
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.4

<400> 355

Glu Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 356
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.5

<400> 356

Glu Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 357
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.6

<400> 357

Glu Asp Leu His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.7

<400> 358

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 359
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.8

<400> 359

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.9

<400> 360

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 361
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.10

<400> 361

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 362
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v5.11

<400> 362

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 363
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28

<400> 363

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A2

<400> 364

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 365
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A4

<400> 365

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A6

<400> 366

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 367
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A8

<400> 367

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 368
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A10

<400> 368

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 369
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A12

<400> 369

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A14

<400> 370

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A16

<400> 371

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A18

<400> 372

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 373
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A20

<400> 373

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 374
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A22

<400> 374

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 375
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A24

<400> 375

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A26

<400> 376

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A28

<400> 377

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.A30

<400> 378

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 379
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B1

<400> 379

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 380
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B2

<400> 380

Asp Asp Leu His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 381
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B3

<400> 381

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Leu
1 5 10

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B4

<400> 382

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Leu
1 5 10

<210> 383
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B6

<400> 383

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B7

<400> 384

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Leu
1 5 10

<210> 385
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.B8

<400> 385

Asp Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 386
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.C1

<400> 386

Asp Asp Leu His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 387
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.C2

<400> 387

Asp Asp Leu His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.D1

<400> 388

Asp Asp Leu His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 389
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Đối chứng không được tạo ứng suất (giá trị trung bình, n=9)

<400> 389

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.E1

<400> 390

Asp Asp Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 391
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.E2

<400> 391

Asp Asp Leu Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.E3

<400> 392

Asp Asp Leu Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 393
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.F1

<400> 393

Asp Asp Leu His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.F2

<400> 394

Asp Asp Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 395
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.F3

<400> 395

Asp Asp Leu His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.51

<400> 396

Glu Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 397
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.52

<400> 397

Glu Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 398
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.53

<400> 398

Glu Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 399
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.54

<400> 399

Glu Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.55

<400> 400

Asp Asp Leu His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 401
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.56

<400> 401

Asp Asp Leu His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 402
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v28.57

<400> 402

Asp Asp Leu His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 403
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.1

<400> 403

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 404
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.2

<400> 404

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 405
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.3

<400> 405

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.4

<400> 406

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 407
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.5

<400> 407

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.6

<400> 408

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.7

<400> 409

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 410
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.8

<400> 410

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 411
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.9

<400> 411

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 412
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.10

<400> 412

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 413
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.11

<400> 413

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 414
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.12

<400> 414

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 415
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.13

<400> 415

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 416
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3.v29.14

<400> 416

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 417
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.1

<400> 417

Asp Asp Leu His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.2

<400> 418

Asp Asp Leu His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 419
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.3

<400> 419

Asp Asp Leu His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.4

<400> 420

Asp Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 421
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.5

<400> 421

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 422
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.6

<400> 422

Asp Asp Leu His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 423
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.7

<400> 423

Asp Asp Leu His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.8

<400> 424

Asp Asp Leu His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 425
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.9

<400> 425

Asp Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.10

<400> 426

Asp Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 427
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v30.11

<400> 427

Asp Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 428
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.1

<400> 428

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 429
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.2

<400> 429

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.3

<400> 430

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 431
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.4

<400> 431

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 432
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.5

<400> 432

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 433
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.6

<400> 433

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 434
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.7

<400> 434

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 435
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.8

<400> 435

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 436
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.9

<400> 436

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 437
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.10

<400> 437

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 438
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.11

<400> 438

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 439
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.12

<400> 439

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 440
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.13

<400> 440

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 441
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu37D3-H9.v31.14

<400> 441

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.LC1

<400> 442

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.LC2

<400> 443

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 444
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.LC3

<400> 444

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 445
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.LC4

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 446
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC1

<400> 446

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 447
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC2

<400> 447

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 448
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC3

<400> 448

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 449

<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC4

<400> 449

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 450
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC5

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 451
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu125B11-H3.HC6

<400> 451

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 452
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC1

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 453
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC2

<400> 453

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 454
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC3

<400> 454

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 455
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC4

<400> 455

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 456

<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC5

<400> 456

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 457
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC6

<400> 457

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 458
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC7

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 459
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.HC8

<400> 459

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 460
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC9

<400> 460

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 461
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC10

<400> 461

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 462
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC11

<400> 462

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 463
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC12

<400> 463

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 464
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC13

<400> 464

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 465
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC14

<400> 465

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 466
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC15

<400> 466

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 467
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Hu94B2.LC16

<400> 467

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 468
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.1

<400> 468

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.2

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 470
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.3

<400> 470

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 471
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.4

<400> 471

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 472
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.5

<400> 472

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 473
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.6

<400> 473

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 474
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.7

<400> 474

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 475
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.8

<400> 475

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 476
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.9

<400> 476

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 477
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.10

<400> 477

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 478
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v5.11

<400> 478

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 479
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28

<400> 479

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 480
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A2
<400> 480

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 481
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A4

<400> 481

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 482
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A6

<400> 482

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 483
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A8

<400> 483

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 484
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A10

<400> 484

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A12

<400> 485

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 486
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A14

<400> 486

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 487
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A16

<400> 487

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 488
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A18
<400> 488

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A20

<400> 489

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 490
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A22

<400> 490

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 491
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A24
<400> 491

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 492
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A26 HVR-L1

<400> 492

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 493
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A28

<400> 493

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 494

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.A30

<400> 494

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 495
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B1

<400> 495

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Glu
1 5 10 15

<210> 496
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B2

<400> 496

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Glu
1 5 10 15

<210> 497
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B3

<400> 497

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Glu
1 5 10 15

<210> 498
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B4

<400> 498

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Glu
1 5 10 15

<210> 499
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B6

<400> 499

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Glu
1 5 10 15

<210> 500
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B7

<400> 500

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Glu
1 5 10 15

<210> 501

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.B8

<400> 501

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Glu
1 5 10 15

<210> 502
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.C1

<400> 502

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 503
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.C2

<400> 503

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 504
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.D1

<400> 504

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 505
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.E1

<400> 505

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 506
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.E2

<400> 506

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 507
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.E3

<400> 507

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 508

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.F1

<400> 508

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 509
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.F2

<400> 509

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 510
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.F3

<400> 510

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 511
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.51

<400> 511

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.52

<400> 512

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 513
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.53

<400> 513

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 514
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.54

<400> 514

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 515

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.55

<400> 515

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 516
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.56

<400> 516

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 517
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v28.57

<400> 517

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 518
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.1

<400> 518

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 519
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.2

<400> 519

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 520
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.3

<400> 520

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 521
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.4

<400> 521

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 522

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.5

<400> 522

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 523
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.6

<400> 523

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 524
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.7

<400> 524

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 525
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.8
<400> 525

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 526
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.9

<400> 526

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.10

<400> 527

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 528
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.11

<400> 528

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 529
<211> 16

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.12

<400> 529

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 530
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.13

<400> 530

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 531
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v29.14

<400> 531

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 532
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.1

<400> 532

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 533
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.2

<400> 533

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 534
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.3

<400> 534

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 535
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.4

<400> 535

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 536
<211> 16

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.5

<400> 536

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 537
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.6

<400> 537

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 538
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.7

<400> 538

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 539
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.8

<400> 539

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 540
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.9

<400> 540

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 541
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.10

<400> 541

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 542
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v30.11

<400> 542

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 543
<211> 16

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.1

<400> 543

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 544
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.2

<400> 544

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 545
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.3

<400> 545

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 546
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.4

<400> 546

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 547
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.5

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 548
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.6

<400> 548

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 549
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.7
<400> 549

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 550
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.8

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 551
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.9

<400> 551

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 552
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.10

<400> 552

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 553
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.11

<400> 553

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 554
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.12

<400> 554

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 555
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.13
<400> 555

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 556
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3-H9.v31.14

<400> 556

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 557
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Peptit 7-24 của Tau của người

<400> 557

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp
1 5 10 15

Arg Lys

<210> 558
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Peptit 7-20 của Tau của người

<400> 558

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
1 5 10

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3.v39

<400> 560

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 561
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3.v39

<400> 561

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 562
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3.v39

<400> 562

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 563
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3.v39

<400> 563

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 564
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3.v39

<400> 564

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 565
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v39

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3.v39

<400> 566

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 567
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3.v39

<400> 567

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 568
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE

<400> 568

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 569
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE

<400> 569

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

```
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 570
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3.v40

<400> 570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 571
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3.v40

<400> 571

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 572
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3.v40

<400> 572

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 573
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3.v40

<400> 573

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 574
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3.v40

<400> 574

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v40

<400> 575

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 576
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3.v40

<400> 576

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3.v40

<400> 577

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 578
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE

<400> 578

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 579
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE

<400> 579

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 580
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) của Hu37D3.v41

<400> 580

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 581
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) của Hu37D3.v41

<400> 581

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 582
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H1 của Hu37D3.v41

<400> 582

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 583
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H2 của Hu37D3.v41

<400> 583

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 584
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-H3 của Hu37D3.v41

<400> 584

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 585
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L1 của Hu37D3.v41

<400> 585

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L2 của Hu37D3.v41

<400> 586

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: HVR-L3 của Hu37D3.v41

<400> 587

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 588
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE

<400> 588

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 589
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE

<400> 589

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 590
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v1 IgG4

<400> 590

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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> 591
<211> 219

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nhẹ của Hu37D3-H9.v1 IgG4

<400> 591

Glu Asp Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(10-24)

<400> 592

Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
1 5 10 15

<210> 593
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(2-24)

<400> 593

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 594
<211> 33

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(2-34)

<400> 594

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
20 25 30

Asp

<210> 595
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(10-44)

<400> 595

Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala
20 25 30

Gly Leu Lys
35

<210> 596
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(2-24)Y18A

<400> 596

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Ala Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 597
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: MAPT(2-24)L20A

<400> 597

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Ala Gly Asp Arg Lys
20

<210> 598
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu113F5-F7.LC1

<400> 598

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu113F5-F7.LC2

<400> 599

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu113F5-F7.LC3

<400> 600

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 601
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: hu113F5-F7.LC4

<400> 601

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 602
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: chuỗi nặng của Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K

<400> 602

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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
```