(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) **1-0034684**

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

(13) **B**

(21) 1-2017-03247

(22) 22/01/2016

(86) PCT/EP2016/051386 22/01/2016

(87) WO2016/116626 A1 28/07/2016

(30) 15305077.8 23/01/2015 EP

(45) 25/01/2023 418

(43) 26/03/2018 360A

(73) SANOFI (FR)
54 rue La Boétie 75008 Paris, FR

(72) ALBRECHT Jana (DE); BARRIERE Cédric (FR); BEIL Christian (DE); BENINGA Jochen (DE); CARREZ Chantal (FR); GUERIF Stéphane (FR); KROLL Katja (DE); LANGE Christian (DE); LEMOINE Cendrine (FR); LEUSCHNER Wulf-Dirk (DE); RAO Ercole (DE); SCHNEIDER Marion (DE); WETZEL Marie-Cécile (FR); WONEROW Peter (DE).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) PROTEIN LIÊN KẾT GIỐNG NHƯ KHÁNG THỂ MÀ LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI CD3Ɛ VÀ CD123, DƯỢC PHẨM VÀ BỘ KIT CHỨA CHÚNG, AXIT NUCLEIC ĐƯỢC PHÂN LẬP VÀ TẾ BÀO CHỦ

(57) Sáng chế đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể liên kết đặc hiệu với CD3 và liên kết đặc hiệu với ít nhất là một kháng nguyên khác, ví dụ CD123. Sáng chế cũng đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể liên kết đặc hiệu với CD123 và liên kết đặc hiệu với ít nhất là một kháng nguyên khác. Sáng chế còn đề cập đến kháng thể kháng-CD3 và kháng thể kháng-CD123. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có chứa protein liên kết giống như kháng thể, kháng thể kháng-CD3 hoặc kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, và sử dụng chúng để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic được phân lập, vật truyền và tế bào chủ có chứa trình tự mã hóa cho protein liên kết giống như kháng thể này, kháng thể kháng-CD3 hoặc kháng-CD123 này và sử dụng kháng thể kháng-CD123 này làm công cụ chẩn đoán.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể liên kết đặc hiệu với CD3 và liên kết đặc hiệu với ít nhất là một kháng nguyên khác, ví dụ CD123. Sáng chế còn đề cập đến kháng thể kháng-CD3 và kháng thể kháng-CD123. Sáng chế cũng đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể liên kết đặc hiệu với CD123 và liên kết đặc hiệu với ít nhất là một kháng nguyên khác. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có chứa protein liên kết giống như kháng thể, kháng thể kháng-CD3 hoặc kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, và sử dụng chúng để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic được phân lập, vật truyền và tế bào chủ có chứa trình tự mã hóa cho protein liên kết giống như kháng thể này, kháng thể kháng-CD3 hoặc kháng-CD123 này và sử dụng kháng thể kháng-CD123 này làm công cụ chẩn đoán.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thế hệ thứ nhất của kháng thể đặc hiệu kép được phát triển từ 20 năm trước. Kể từ đó có một số lượng nghiên cứu lâm sàng thử nghiệm kháng thể đặc hiệu kép được thiết kế để hướng đích kháng nguyên bề mặt tế bào ung thư. Nhóm protein dung hợp kháng ung thư này có chứa hai hoặc nhiều miền chức năng mà định vị tế bào tác động miễn dịch ở phía gần của tế bào ung thư được hướng đích để đạt được hoạt tính kháng ung thư.

Khi công nghệ kháng thể đặc hiệu kép phát triển, nhóm protein dung hợp khác gọi là chất ăn khớp tế bào T đặc hiệu kép (bispecific T-cell engager - BiTE) được tạo ra bằng cách nối hai vùng biến đổi chuỗi đơn kháng thể (scFv) chỉ với (không bao gồm các mảnh axit amin Fc) cầu nối linh hoạt, một scFv liên kết tế bào đích và scFv kia liên kết CD3

trên bề mặt tế bào T. Một BiTE, blinatumomab, có hoạt tính liên kết đặc hiệu kép CD19xCD3 thể hiện kết quả hứa hẹn ở các thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn II đối với các bệnh nhân mắc bệnh tồn dư tối thiểu trong nguyên bào lympho cấp tính dòng tế bào B.

CD123 (chuỗi alpha thụ thể interleukin-3 IL-3Rα) là kháng nguyên khối u được biểu hiện quá mức ở nhiều loại khối u máu. Phần lớn tế bào non đầu dòng AML biểu hiện CD123 bề mặt và sự biểu hiện này không thay đổi theo kiểu phụ của AML. Sự biểu hiện ở mức độ cao hơn của CD123 trên AML khi chẩn đoán đã được báo cáo là có liên quan đến tiên lượng kém hơn. Đã có báo cáo rằng CD123 được biểu hiện trên tế bào gốc bệnh bạch cầu (LSC). Có bằng chứng ngày càng tăng đề xuất rằng AML phát sinh từ các tế bào gốc bệnh bạch cầu (LSC) này mà đã được thể hiện là không hoạt động và tương đối kháng đối với hóa trị liệu gây hư hại ADN.

Do đó, sự biểu hiện tăng của CD123 trên LSC so với tế bào gốc tạo máu (HSC) cho thấy cơ hội đối với việc hướng đích trị liệu của AML-LSC.

Kháng thể đơn dòng (MAb) 7G3, được đề xuất chống lại CD123, đã được thể hiện trước đây là ức chế sự tăng sinh và sự hoạt hóa qua trung gian IL-3 của cả dòng tế bào thuộc bệnh bạch cầu và tế bào sơ cấp (Bằng sáng chế Mỹ Số 6,177,078). Tuy nhiên, vẫn còn điều chưa rõ ràng là liệu việc hướng đích CD123 có thể làm hỏng chức năng AML-LSC hay không.

Sử dụng protein liên kết giống như kháng thể CD123xCD3 dẫn đến sự giết chết tế bào khối u, như được thể hiện trong bản mô tả này bởi các tác giả sáng chế.

Ý tưởng về việc sản xuất protein liên kết giống như kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính liên kết đặc hiệu kép CD123xCD3 đã được đề xuất và được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế WO2013/173820.

Ngoài ra, Phân tử Dựa trên Kháng thể Đặc hiệu képTái hướng đích Ái lực Kép (DART) CD123 x CD3 của hãng MacroGenics đã đi vào các thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn I vào năm 2014.

Tuy nhiên, như các tác giả sáng chế đã thể hiện, Phân tử Dựa trên Kháng thể Đặc hiệu képTái hướng đích Ái lực Kép (DART) CD123 x CD3 của hãng MacroGenics, ví dụ, có sự hoạt hóa bằng 82% của tế bào T biểu hiện CD4+ và 83% của tế bào T biểu hiện CD8+ trong sự vắng mặt của tế bào đích. Sự hoạt hóa không thích hợp bằng tế bào T có thể dẫn đến tác dụng phụ nghiêm trọng, chẳng hạn như hội chứng giải phóng xytokin. Hội chứng giải phóng xytokin dùng để chỉ sự giải phóng của xytokin bởi tế bào T đã hoạt hóa tạo ra loại đáp ứng viêm hệ thống tương tự với đáp ứng viêm hệ thống phát hiện thấy ở sự nhiễm khuẩn nghiêm trọng và đặc trưng bởi chứng hạ huyết áp, sốt và rét run. Tử vong do hội chứng giải phóng xytokin đã được báo cáo ví dụ đối với OKT3.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mặc dù có các cải tiến này trong công nghệ kháng thể đặc hiệu kép, vẫn có nhu cầu trị liệu ung thư bổ sung, cụ thể là việc trị liệu mà hướng đích và giết chết tế bào ung thư một cách hiệu quả, trực tiếp hoặc gián tiếp.

Các tác giả sáng chế đã thành công trong việc tạo ra, sàng lọc và chọn lọc kháng thể chuột kháng-CD3 ở chuột đặc hiệu thể hiện ái lực cao đối với cả protein CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis*.

Các tác giả sáng chế phát triển protein liên kết giống như kháng thể có độ đặc hiệu sinh học và miễn dịch đối với kháng nguyên CD3 và ít nhất là một kháng nguyên đích khác. Trong một ví dụ, để chứng minh việc sử dụng các kháng thể kháng-CD3 này trong việc tạo ra protein liên kết giống như kháng thể đặc hiệu kép các tác giả sáng chế đã tạo ra protein liên kết giống như kháng thể kháng-CD3/kháng-CD123 và chứng minh việc sử dụng để trị liệu của chúng. Các protein liên kết giống như kháng thể kháng-CD3/kháng-CD123 đặc hiệu kép này có sự hoạt hóa tế bào T thấp, như đã quan sát thấy đối với một mình kháng thể kháng-CD3. Tuy nhiên, khi tế bào đích biểu hiện CD123, chẳng hạn như tế bào THP-1, có mặt protein liên kết giống như kháng thể kháng-CD3/kháng-CD123 đặc hiệu kép thể hiện sự hoạt hóa cao bằng tế bào T. Theo đó, kháng thể kháng-CD3 theo

sáng chế xác định ở trên đặc biệt hữu dụng để điều chế protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

II. Định nghĩa

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "và/hoặc" là liên từ ngữ pháp mà cần được hiểu là bao hàm một hoặc nhiều trường hợp nó liên quan có thể xảy ra. Ví dụ, cách diễn đạt "các trình tự protein tự nhiên này có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tái tổ hợp và/hoặc tổng hợp tiêu chuẩn" chỉ ra rằng các trình tự protein tự nhiên có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tái tổ hợp và tổng hợp tiêu chuẩn hoặc các trình tự protein tự nhiên có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tái tổ hợp tiêu chuẩn hoặc các trình tự protein tự nhiên có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp.

Ngoài ra, trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "có chứa" cần được hiểu là bao hàm tất cả các dấu hiệu được đề cập cụ thể cũng như là các dấu hiệu tùy chọn, bổ sung, không xác định. Như được dùng trong bản mô tả này, việc sử dụng thuật ngữ "có chứa" cũng bộc lộ phương án trong đó không có dấu hiệu nào không phải là dấu hiệu được đề cập cụ thể có mặt (*tức là* "gồm có"). Ngoài ra mạo từ không xác định không loại trừ số nhiều. Thực tế đơn thuần là các số đo nhất định được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc khác biệt lẫn nhau không chỉ ra rằng sự kết hợp của các số đo này không thể được sử dụng để mang lại lợi ích.

Thuật ngữ "gen" có nghĩa là trình tự ADN mà mã hóa cho, hoặc tương ứng với, trình tự cụ thể của các axit amin mà có chứa tất cả hoặc một phần của một hoặc nhiều protein hoặc enzym, và có thể bao gồm hoặc không bao gồm trình tự ADN điều hòa, chẳng hạn như trình tự khởi động, mà xác định ví dụ điều kiện mà gen được biểu hiện. Một số gen, mà không phải là gen cấu trúc, có thể được phiên mã từ ADN thành ARN,

nhưng không được dịch mã thành trình tự axit amin. Các gen khác có thể đóng vai trò làm vùng điều hòa của gen cấu trúc hoặc làm vùng điều hòa của sự phiên mã ADN. Cụ thể, thuật ngữ gen có thể được dự định cho trình tự hệ gen mã hóa cho protein, tức là trình tự có chứa vùng điều hòa, vùng khởi động, các trình tự intron và exon.

Trình tự "tương đồng ít nhất là 85% với trình tự tham chiếu" là trình tự có, trên toàn bộ chiều dài của nó, độ tương đồng trình tự là 85%, hoặc lớn hơn, cụ thể là 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với toàn bộ chiều dài của trình tự tham chiếu.

Trong ngữ cảnh của sáng chế này, "tỉ lệ phần trăm của độ tương đồng" được tính bằng cách sử dụng sự sắp xếp thẳng hàng từng cặp toàn bộ (*tức là* hai trình tự được so sánh trên toàn bộ chiều dài của chúng). Phương pháp so sánh độ tương đồng của hai hoặc nhiều trình tự đã biết rõ trong lĩnh vực. Chương trình « needle », mà sử dụng thuật toán sắp xếp thẳng hàng toàn bộ Needleman-Wunsch (Needleman and Wunsch, 1970 J. Mol. Biol. 48:443-453) để tìm kiếm sự sắp xếp thẳng hàng tối ưu (bao gồm các quãng cách) của hai trình tự khi xem xét toàn bộ chiều dài của chúng, có thể ví dụ được sử dụng. Chương trình needle ví dụ có sẵn trên địa chỉ mạng lưới toàn cầu ebi.ac.uk. Tỉ lệ phần trăm của độ tương đồng giữa hai polypeptit, theo sáng chế, được tính bằng cách sử dụng EMBOSS: chương trình needle (toàn bộ) với tham số "Mở Quãng Cách" bằng 10,0, tham số "Kéo Dài Quãng Cách" bằng 0,5, và ma trận Blosum62.

Protein gồm có trình tự axit amin "tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99%" với trình tự tham chiếu có thể có chứa đột biến chẳng hạn như đột biến mất, đột biến cài xen và/hoặc đột biến thế so với trình tự tham chiếu. Trong trường hợp đột biến thế, protein gồm có trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự tham chiếu có thể tương ứng với trình tự tương đồng có nguồn gốc từ các loài khác với trình tự tham chiếu.

"Các đột biến thế axit amin" có thể là bảo toàn hoặc không bảo toàn. Tốt hơn là, đột biến thế là đột biến thế bảo toàn, trong đó một axit amin được thế bằng axit amin khác

có các tính chất cấu trúc và/hoặc hóa học tương tự. Đột biến thế tốt hơn là tương ứng với đột biến thế bảo toàn như chỉ ra trong bảng dưới đây.

Đột biến thế bảo toàn	**Loại axit amin**
Ala, Val, Leu, lle, Met, Pro, Phe, Trp	Axit amin có chuỗi bên béo nước kị
Ser, Tyr, Asn, Gln, Cys	Axit amin có chuỗi bên không tích điện nhưng phân cực
Asp, Glu	Axit amin có chuỗi bên axit
Lys, Arg, His	Axit amin có chuỗi bên bazơ
Gly	Chuỗi bên trung tính

"Kháng thể" còn được gọi là "globulin miễn dịch" có thể là kháng thể tự nhiên hoặc thông thường trong đó hai chuỗi nặng được liên kết với nhau bằng liên kết đisulfua và mỗi chuỗi nặng được liên kết với chuỗi nhẹ bằng liên kết đisulfua. Có hai loại chuỗi nhẹ, lambda (l) và kappa (k). Có năm lớp (hoặc lớp phụ) chuỗi nặng chính mà xác định hoạt tính chức năng của phân tử kháng thể: IgM, IgD, IgG, IgA và IgE. Mỗi chuỗi chứa các miền trình tự riêng biệt. Chuỗi nhẹ bao gồm hai miền hoặc vùng, miền biến đổi (VL) và miền không đổi (CL). Chuỗi nặng bao gồm bốn miền, miền biến đổi (VH) và ba miền không đổi (CH1, CH2 và CH3, được đề cập chung là CH). Vùng biến đổi của cả chuỗi nhẹ (VL) và chuỗi nặng (VH) xác định sự nhận diện liên kết và tính đặc hiệu đối với kháng nguyên. Miền vùng không đổi của chuỗi nhẹ (CL) và chuỗi nặng (CH) mang lại các tính chất sinh học quan trọng chẳng hạn như sự kết hợp chuỗi kháng thể, sự tiết, tính lưu động qua nhau thai, liên kết bổ thể, và liên kết với thụ thể Fc (FcR). Mảnh Fv là phần ở đầu tận cùng N của mảnh Fab của globulin miễn dịch và gồm có các phần biến đổi của một chuỗi nhẹ và một chuỗi nặng. Tính đặc hiệu của kháng thể nằm ở tính bổ sung cấu

trúc giữa vị trí kết hợp kháng thể và quyết định kháng nguyên. Vị trí kết hợp kháng thể được tạo thành từ các gốc về cơ bản là từ vùng siêu biến hoặc vùng quyết định tính bổ sung (CDR). Đôi khi, các gốc từ vùng không siêu biến hoặc vùng khung (FR) ảnh hưởng đến cấu trúc miền nói chung và do đó ảnh hưởng đến vị trí kết hợp. Vùng quyết định tính bổ sung hoặc CDR dùng để chỉ các trình tự axit amin cùng nhau xác định ái lực liên kết và tính đặc hiệu của vùng Fv tự nhiên của vị trí liên kết globulin miễn dịch tự nhiên. Mỗi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của globulin miễn dịch có ba CDR, lần lượt được gọi là CDR1-L, CDR2-L, CDR3-L và CDR1-H, CDR2-H, CDR3-H. Vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể thông thường, do đó, bao gồm sáu CDR, có chứa tập hợp CDR từ mỗi vùng V chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, kháng thể hoặc globulin miễn dịch là IgM, IgD, IgG, IgA và IgE.

"Vùng khung" (FR) dùng để chỉ trình tự axit amin nằm giữa các CDR, tức là các phần của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng globulin miễn dịch mà tương đối bảo toàn giữa các globulin miễn dịch khác nhau ở các loài đơn lẻ. Mỗi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của globulin miễn dịch có bốn FR, lần lượt được gọi là FR1-L, FR2-L, FR3-L, FR4-L, và FR1-H, FR2-H, FR3-H, FR4-H. Theo đó, miền biến đổi chuỗi nhẹ có thể được gọi là (FR1-L)-(CDR1-L)-(FR2-L)-(CDR2-L)-(FR3-L)-(CDR3-L)-(FR4-L) và miền biến đổi chuỗi nặng có thể được gọi là (FR1-H)-(CDR1-H)-(FR2-H)-(CDR2-H)-(FR3-H)-(CDR3-H)-(FR4-H).

Nhờ biết trình tự axit amin của CDR người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định vùng khung FR1-L, FR2-L, FR3-L, FR4-L và/hoặc FR1-H, FR2-H, FR3-H, FR4-H.

Như dùng trong bản mô tả này, "vùng khung ở người" là vùng khung mà về cơ bản tương đồng (khoảng 85%, hoặc lớn hơn, cụ thể là 90%, 95%, 97%, 99% hoặc 100%) với vùng khung của kháng thể người có trong tự nhiên.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, việc xác định CDR/FR trong chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng globulin miễn dịch cần được xác định dựa trên việc xác định IMGT (Lefranc et al. Dev. Comp. Immunol., 2003, 27(1):55-77; www.imgt.org).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng thể" chỉ kháng thể thông thường và mảnh của chúng, cũng như là kháng thể miền đơn và mảnh của chúng, cụ thể là chuỗi nặng biến đổi của kháng thể miền đơn, và kháng thể khảm, được làm cho giống người, đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu.

Như dùng trong bản mô tả này, kháng thể hoặc globulin miễn dịch còn bao gồm "kháng thể miền đơn" mà gần đây đã được mô tả và là kháng thể vùng quyết định tính bổ sung của chúng là một phần của polypeptit miền đơn. Ví dụ về kháng thể miền đơn bao gồm kháng thể chuỗi nặng, kháng thể không có chuỗi nhẹ một các tự nhiên, kháng thể miền đơn có nguồn gốc từ thông thường kháng thể có bốn chuỗi, kháng thể miền đơn được thiết kế. Kháng thể miền đơn có thể có nguồn gốc từ loài bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở chuột, người, lạc đà, lạc đà không bướu, dê, thỏ, bò. Kháng thể miền đơn có thể là kháng thể miền đơn có trong tự nhiên đã biết dưới dạng kháng thể chuỗi nặng không có chuỗi nhẹ. Cụ thể là, *các loài lạc đà*, ví dụ lạc đà, lạc đà một bướu, lạc đà không bướu, anpaca và lạc đà rừng không bướu, sản xuất kháng thể chuỗi nặng không có chuỗi nhẹ một cách tự nhiên. Kháng thể chuỗi nặng của lạc đà cũng thiếu miền CH1.

Chuỗi nặng biến đổi của các kháng thể miền đơn này không có chuỗi nhẹ đã được biết trong lĩnh vực dưới dạng "VHH" hoặc "kháng thể nanobody". Tương tự với miền VH thông thường, VHH chứa bốn FR và ba CDR. Kháng thể nanobody có ưu điểm so với các kháng thể thông thường: chúng nhỏ hơn khoảng mười lần so với các phân tử IgG, và kết quả là kháng thể nanobody chức năng cuộn gập thích hợp có thể được sản xuất bằng cách biểu hiện in vitro trong khi đạt được hiệu suất cao. Ngoài ra, kháng thể nanobody rất ổn định, và kháng với sự tác động của proteaza. Các tính chất và sự sản xuất của kháng thể nanobody đã được đánh giá bởi Harmsen và De Haard HJ (Appl. Microbiol. Biotechnol. 2007 Nov;77(1):13-22).

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" hoặc "mAb" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử kháng thể của hợp phần axit amin đơn lẻ mà được định hướng chống lại kháng nguyên đặc hiệu, và không được hiểu là đòi hỏi sự sản xuất của kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Kháng thể đơn dòng có thể được sản xuất bằng dòng đơn lẻ của tế bào B hoặc tế bào lai, nhưng cũng có thể là tái tổ hợp, tức là được sản xuất bằng cách thiết kế protein.

Thuật ngữ "kháng thể khảm" dùng để chỉ kháng thể được thiết kế mà theo nghĩa rộng nhất của nó chứa một hoặc nhiều vùng từ một kháng thể và một hoặc nhiều vùng từ một hoặc nhiều kháng thể khác. Cụ thể là kháng thể khảm có chứa miền VH và miền VL của kháng thể có nguồn gốc từ động vật không phải là người, kết hợp với miền CH và miền CL của kháng thể khác, cụ thể là kháng thể người. Để làm động vật không phải là người, động vật bất kỳ chẳng hạn như chuột, chuột cống, chuột đồng, thỏ hoặc động vật tương tự có thể được sử dụng. Kháng thể khảm cũng có thể chỉ kháng thể đa đặc hiệu có tính đặc hiệu đối với ít nhất là hai kháng nguyên khác nhau.

Thuật ngữ "kháng thể được làm cho giống người" dùng để chỉ kháng thể mà toàn bộ hoặc một phần có nguồn gốc không phải từ người và đã được cải biến để thay thế các axit amin nhất định, cụ thể là trong vùng khung của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, để tránh hoặc làm giảm thiểu đáp ứng miễn dịch ở người. Miền không đổi của kháng thể được làm cho giống người hầu hết là miền CH và CL ở người.

Nhiều phương pháp làm cho giống người của trình tự kháng thể đã được biết trong lĩnh vực; xem tài liệu ví dụ sự đánh giá của Almagro & Fransson (2008) Front Biosci. 13: 1619-1633. Một phương pháp thường được sử dụng là ghép CDR, hoặc tái tạo hình dạng kháng thể, mà bao gồm việc ghép trình tự CDR của kháng thể cho, thường là kháng thể chuột, vào giàn giáo khung của kháng thể người có tính đặc hiệu khác. Vì việc ghép CDR có thể làm giảm tính đặc hiệu và ái lực liên kết, và do đó làm giảm hoạt tính sinh học, của kháng thể không phải của người được ghép CDR, đột biến nghịch có thể được đưa vào ở các vị trí chọn lọc của kháng thể được ghép CDR để giữ lại tính đặc hiệu và ái lực liên kết của kháng thể mẹ. Việc xác định các vị trí đối với các đột biến nghịch có thể có có thể

được thực hiện bằng cách sử dụng thông tin có sẵn trong tài liệu và trong các cơ sở dữ liệu kháng thể. Các gốc axit amin mà là ứng viên cho đột biến nghịch thường là các gốc axit amin nằm ở bề mặt của phân tử kháng thể, trong khi các gốc mà được che giấu hoặc có mức độ bộc lộ bề mặt thấp thường sẽ không được thay đổi. Kỹ thuật làm cho giống người thay thế để ghép CDR và đột biến nghịch là tái tạo bề mặt, trong đó các gốc không được bộc lộ ở bề mặt có nguồn gốc không phải từ người được giữ lại, trong khi các gốc bề mặt được thay đổi thành các gốc ở người. Kỹ thuật thay thế khác đã biết là "chọn lọc có định hướng" (Jespers et al. (1994) Biotechnology 12, 899) và có thể được sử dụng để có nguồn gốc từ ví dụ kháng thể chuột hoặc chuột cống kháng thể người đầy đủ bảo toàn các đặc điểm epitop và liên kết của kháng thể mẹ. Phương pháp làm cho giống người khác là cái gọi là phương pháp làm cho giống người 4D. Quy trình làm cho giống người 4D được mô tả trong đơn sáng chế US20110027266 A1 (WO2009032661A1) và được lấy ví dụ dưới đây áp dụng việc làm cho giống người 4D để làm cho giống người miền nhẹ (VL) và nặng (VH) biến đổi kháng thể chuột cống. Trong một ví dụ, mô hình tương đồng kháng thể chuột được thực hiện thường là bằng phần mềm MOE (v. 2011.10-Chemical Computing Group, Quebec, Canada) bằng cách sử dụng các cấu trúc PDB (Berman et al., Nucleic Acids Research, 2000, 28:235-242) làm khuôn và sau đó được làm giảm thiểu năng lượng bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn cài đặt trong MOE. Sau đó mô phỏng động lực học phân tử (molecular dynamics - MD) được thực hiện trên mô hình tương đồng 3D đã giảm thiểu (thực hiện bằng phần mềm MOE) của kháng thể chuột cống và so với, ví dụ, 49 mô hình ở người có nguồn gốc từ bảy chuỗi nhẹ tiêu biểu (vk1, vk2, vk3, vk4, vlambda1, vlambda2, vlambda3) và bảy chuỗi nặng tiêu biểu (vh1a, vh1b, vh2, vh3, vh4, vh5, vh6) được thiết kế bởi LGCR/SDI và có sẵn trong MOE. Chẳng hạn, một mô hình của các chuỗi ghép cặp (Vkx-Vhx) với hai thành phần tĩnh điện, kị nước nhất và độ tương đồng trình tự bên ngoài CDR được chọn lọc để "làm cho giống người 4D". Đối với sự kết hợp từng cặp giữa miền biến đổi kháng thể chuột cống và mô hình được chọn, các trình tự được sắp xếp thẳng hàng thường là dựa trên sự xếp chồng 3D tối ưu của các cacbon alpha của mô hình tương đồng tương ứng. Sau đó các môtip không mong muốn được xem xét và được gây đột biến. Cuối cùng, trình tự được làm cho giống

người thu được được bùng nổ đối với độ tương tự trình tự so với, chẳng hạn, cơ sở dữ liệu IEDB (http://www.immuneepitop.org; phiên bản 2012/01/30 truy cập cục bộ) để đảm bảo rằng không trình tự nào chứa epitop tế bào B hoặc tế bào T đã biết bất kỳ được liệt kê trong đó.

Đối với kháng thể khảm, sự làm cho giống người thường bao gồm sự cải biến của vùng khung của trình tự vùng biến đổi.

Các gốc axit amin mà là một phần của CDR thường không được thay đổi liên quan đến việc làm cho giống người, mặc dù trong các trường hợp nhất định có thể mong muốn làm thay đổi các gốc axit amin CDR cụ thể, ví dụ để loại bỏ vị trí glycosyl hóa, vị trí khử amit hoặc gốc xystein không mong muốn. Sự glycosyl hóa được liên kết N xảy ra bởi sự gắn của chuỗi oligosacarit vào gốc asparagin trong trình tự tripeptit Asn-X-Ser hoặc Asn-X-Thr, trong đó X có thể là axit amin bất kỳ ngoại trừ Pro. Việc loại bỏ vị trí glycosyl hóa N có thể đạt được bằng cách gây đột biến gốc Asn hoặc gốc Ser/Thr thành gốc khác, cụ thể là bằng cách gây đột biến thế bảo toàn. Sự khử amit của các gốc asparagin và glutamin có thể xảy ra tùy thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như độ pH và sự bộc lộ bề mặt. Các gốc asparagin đặc biệt nhạy cảm với sự khử amit, chủ yếu là khi có mặt trong trình tự Asn-Gly, và với mức độ ít hơn trong trình tự đipeptit khác chẳng hạn như Asn-Ala. Khi vị trí khử amit này, cụ thể là Asn-Gly, có mặt trong trình tự CDR, do đó có thể mong muốn loại bỏ vị trí này, thường là bằng đột biến thế bảo toàn để loại bỏ một trong số các gốc tiềm ẩn. Đột biến thế trong trình tự CDR để loại bỏ một trong số các gốc tiềm ẩn cũng được dự định được bao hàm trong sáng chế này.

"Mảnh" của kháng thể (thông thường) có chứa một phần của kháng thể nguyên vẹn, cụ thể là vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm Fv, Fab, F(ab')2, Fab', dsFv, (dsFv)2, scFv, sc(Fv)2, mảnh kháng thể hóa trị hai đặc hiệu kép (diabody), kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu tạo thành từ mảnh kháng thể. Mảnh của kháng thể thông thường cũng có thể là kháng thể miền đơn, chẳng hạn như kháng thể chuỗi nặng hoặc VHH.

Thuật ngữ "Fab" chỉ mảnh kháng thể có khối lượng phân tử bằng khoảng 50.000 và hoạt tính liên kết kháng nguyên, trong đó khoảng một nửa phía đầu tận cùng N của chuỗi H và toàn bộ chuỗi L, trong số các mảnh thu được bằng cách xử lý IgG bằng proteaza, papain, được liên kết với nhau qua liên kết đisulfua.

Thuật ngữ "F(ab')2" dùng để chỉ mảnh kháng thể có khối lượng phân tử bằng khoảng 100.000 và hoạt tính liên kết kháng nguyên, mà lớn hơn một chút so với Fab được liên kết thông qua liên kết đisulfua của vùng bản lề, trong số các mảnh thu được bằng cách xử lý IgG bằng proteaza, pepsin.

Thuật ngữ "Fab' " dùng để chỉ mảnh kháng thể có khối lượng phân tử bằng khoảng 50.000 và hoạt tính liên kết kháng nguyên, mà thu được bằng cách cắt liên kết đisulfua của vùng bản lề của F(ab')2.

Polypeptit Fv chuỗi đơn ("scFv") là đime khác loại VH::VL được liên kết cộng hóa trị mà thường được biểu hiện từ thể dung hợp gen bao gồm các gen mã hóa cho VH và VL được liên kết bằng cầu nối mã hóa cho peptit. Mảnh scFv ở người theo sáng chế bao gồm CDR mà được giữ ở hình dạng thích hợp, cụ thể là bằng cách sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp gen. Mảnh kháng thể hóa trị hai và đa hóa trị có thể tạo thành tự phát bằng sự kết hợp của các scFv hóa trị một, hoặc có thể được tạo ra bằng cách ghép nối các scFv hóa trị một bằng cầu nối peptit, chẳng hạn như sc(Fv) hóa trị hai $_2$. "dsFv" là đime khác loại VH::VL được thiết lập bằng liên kết đisulphua. "(dsFv)2" chỉ hai dsFv được ghép cặp bằng cầu nối peptit.

Thuật ngữ "kháng thể đặc hiệu kép" hoặc "BsAb" thường chỉ kháng thể, mà kết hợp các vị trí liên kết kháng nguyên của hai kháng thể trong phân tử đơn lẻ. Do đó, BsAb có khả năng liên kết hai kháng nguyên khác nhau một cách đồng thời. Thiết kế di truyền đã được sử dụng với tần suất tăng lên để thiết kế, cải biến, và sản xuất kháng thể hoặc dẫn xuất kháng thể với tập hợp mong muốn của các tính chất liên kết và các chức năng tác động như được mô tả chẳng hạn trong EP 2 050 764 A1.

Thuật ngữ "kháng thể đa đặc hiệu" chỉ kháng thể mà kết hợp các vị trí liên kết kháng nguyên của hai hoặc nhiều kháng thể trong phân tử đơn lẻ.

Thuật ngữ "mảnh kháng thể hóa trị hai đặc hiệu kép (diabody)" dùng để chỉ mảnh kháng thể nhỏ có hai vị trí liên kết kháng nguyên, mà mảnh này có chứa miền biến đổi chuỗi nặng (VH) nối với miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) trong cùng chuỗi polypeptit (VH-VL). Bằng cách sử dụng cầu nối mà quá ngắn để cho phép sự bắt cặp giữa hai miền trên cùng một chuỗi, miền này được thúc đẩy để bắt cặp với miền bổ sung của chuỗi khác và tạo ra hai vị trí liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "tế bào lai" chỉ tế bào, mà thu được bằng cách đưa tế bào B được tạo ra bằng cách gây miễn dịch động vật có vú không phải là người bằng kháng nguyên vào sự dung hợp tế bào với tế bào u tủy có nguồn gốc từ chuột hoặc tế bào tương tự mà sản xuất ra kháng thể đơn dòng mong muốn có tính đặc hiệu kháng nguyên.

"Được tinh chế" và "được phân lập" có nghĩa là, khi đề cập đến polypeptit (tức là kháng thể theo sáng chế) hoặc trình tự nucleotit, mà phân tử được chỉ ra này có mặt trong sự vắng mặt đáng kể của đại phân tử sinh học khác thuộc cùng loại. Thuật ngữ "được tinh chế" như dùng trong bản mô tả này cụ thể là có nghĩa là có mặt ít nhất là 75%, 85%, 95%, hoặc 98% theo khối lượng, của đại phân tử sinh học thuộc cùng loại. Phân tử axit nucleic "được phân lập" mà mã hóa cho polypeptit cụ thể dùng để chỉ phân tử axit nucleic mà về cơ bản không có các phân tử axit nucleic khác mà không mã hóa cho polypeptit chủ thể; tuy nhiên, phân tử này có thể bao gồm một số bazơ hoặc gốc bổ sung, mà không ảnh hưởng có hại đến các tính chất cơ bản của hợp phần.

Thuật ngữ "kháng nguyên" hoặc "kháng nguyên đích" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử hoặc một phần của phân tử mà có khả năng được liên kết bởi kháng thể hoặc protein liên kết giống như kháng thể. Thuật ngữ này còn dùng để chỉ phân tử hoặc một phần của phân tử mà có khả năng được sử dụng ở động vật để sản xuất kháng thể mà có khả năng liên kết với epitop của kháng nguyên đó. Kháng nguyên đích có thể có một hoặc nhiều epitop. Đối với mỗi kháng nguyên đích được nhận diện bởi kháng thể

hoặc bởi protein liên kết giống như kháng thể, protein liên kết giống như kháng thể có khả năng cạnh tranh với kháng thể nguyên vẹn mà nhận diện kháng nguyên đích này.

"Ái lực" được xác định, theo lý thuyết, bằng sự kết hợp cân bằng giữa kháng thể nguyên vẹn và kháng nguyên. Ái lực có thể được biểu diễn ví dụ ở nồng độ tác dụng hiệu quả 50% (EC_{50}) hoặc hằng số phân ly cân bằng (KD).

"Nồng độ tác dụng hiệu quả 50%" còn được gọi là "EC_{50}" dùng để chỉ nồng độ của thuốc, kháng thể hoặc chất độc mà gây ra đáp ứng nửa chừng giữa đường cơ sở và lớn nhất sau thời gian bộc lộ xác định. EC_{50} và ái lực có quan hệ nghịch đảo, giá trị EC_{50} càng nhỏ ái lực của kháng thể càng cao.

"K_D" là hằng số phân ly cân bằng, tỉ lệ k_{off}/k_{on}, giữa kháng thể và kháng nguyên của nó. K_D và ái lực có quan hệ nghịch đảo. Giá trị K_D liên quan đến nồng độ của kháng thể và giá trị K_D càng thấp thì ái lực của kháng thể càng cao. Ái lực có thể được đánh giá qua thí nghiệm bằng nhiều phương pháp đã biết, chẳng hạn như đo tốc độ kết hợp và phân ly bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt hoặc đo EC_{50} trong thử nghiệm hóa miễn dịch (ELISA, FACS). Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) là thử nghiệm hóa sinh mà sử dụng thử nghiệm miễn dịch enzym pha rắn để phát hiện sự có mặt của chất, thường là kháng nguyên, trong mẫu lỏng hoặc mẫu ướt. Các kháng nguyên từ mẫu được gắn vào bề mặt. Sau đó, kháng thể đặc hiệu khác được áp dụng trên bề mặt sao cho nó có thể liên kết với kháng nguyên. Kháng thể này được liên kết với enzym, và, trong bước cuối cùng, chất chứa chất nền enzym được bổ sung. Phản ứng tiếp theo tạo ra tín hiệu có thể phát hiện được, thông thường nhất là sự thay đổi màu trong chất nền. Sự phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (FACS) cung cấp phương pháp phân loại hỗn hợp không độ tương đồng mầm của tế bào sinh học vào hai hoặc nhiều vật chứa, một tế bào một lần, dựa vào đặc điểm huỳnh quang và tán sắc ánh sáng cụ thể của mỗi tế bào. Trong các thử nghiệm này, EC_{50} là nồng độ của kháng thể mà gây ra đáp ứng nửa chừng giữa đường cơ sở và lớn nhất sau thời gian bộc lộ xác định nào đó ở nồng độ xác định của kháng nguyên bằng ELISA (thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym) hoặc tế bào biểu hiện kháng nguyên bằng FACS (Phân Loại Tế Bào Được Hoạt Hóa Huỳnh Quang).

Cộng hưởng Plasmon bề mặt là phương pháp không gắn nhãn trong đó liên kết của phân tử trong pha hòa tan ("chất phân tích") được đo trực tiếp với phân tử "phối tử" được làm bất động trên bề mặt cảm biến. Trong thiết bị cảm biến, liên kết của phối tử được giám sát bằng hiện tương quang gọi là plasmon bề mặt. Cụ thể là, khi phân tử "chất phân tích" phân ly từ phân tử "phối tử", quan sát thấy sự giảm đi của tín hiệu SPR (được biểu diễn theo đơn vị cộng hưởng, RU). Tốc độ Kết hợp ('tốc độ bật', k_a) và tốc độ Phân ly ('tốc độ tắt', k_d) thu được từ tín hiệu thu được trong quá trình kết hợp và phân ly và hằng số phân ly cân bằng ('hằng số liên kết', K_D) có thể được tính từ đó. Tín hiệu được đưa ra theo đơn vị cộng hưởng (RU) phụ thuộc vào kích thước của phối tử có mặt trong chất phân tích, tuy nhiên trong trường hợp điều kiện thí nghiệm giống nhau, tức là phối tử là phân tử giống như ở cùng điều kiện RU thu được có thể chỉ ái lực, trong đó tín hiệu thu được theo RU càng cao thì độ liên kết càng cao.

Kháng thể đơn dòng liên kết với kháng nguyên 1(Ag1) là "phản ứng chéo" với-kháng nguyên 2 (Ag2) khi EC_{50} nằm trong khoảng tương tự đối với cả hai kháng nguyên. Trong sáng chế này, kháng thể đơn dòng liên kết với Ag1 phản ứng chéo với Ag2 khi tỉ lệ của ái lực của Ag2 với ái lực của Ag1 bằng hoặc nhỏ hơn 10 (cụ thể là 5, 2, 1 hoặc 0,5), ái lực đo được bằng cùng phương pháp đối với cả hai kháng nguyên.

Kháng thể đơn dòng liên kết với Ag1 "không phản ứng chéo một cách đáng kể" với Ag2 khi ái lực rất khác nhau đối với hai kháng nguyên. Ái lực đối với Ag2 có thể không đo được nếu đáp ứng liên kết quá thấp. Trong sáng chế này, kháng thể đơn dòng liên kết với Ag1 không phản ứng chéo một cách đáng kể với Ag2, khi đáp ứng liên kết của kháng thể đơn dòng với Ag2 nhỏ hơn 5% của đáp ứng liên kết của cùng kháng thể đơn dòng với Ag1 trong cùng bố trí thí nghiệm và ở cùng nồng độ kháng thể. Trong thực hành, nồng độ kháng thể được dùng có thể là EC_{50} hoặc nồng độ cần để đạt được trạng thái ổn định bão hòa thu được với Ag1.

Như dùng trong bản mô tả này "tính đặc hiệu" chỉ khả năng của kháng thể để phân biệt trình tự peptit đích mà nó liên kết với ("epitop") với trình tự peptit tương đồng cao, có liên quan chặt chẽ.

Kháng thể đơn dòng "liên kết một cách đặc hiệu" với Ag1 khi nó không phản ứng chéo một cách đáng kể với Ag2.

"Miền" có thể là vùng bất kỳ của protein, thường được xác định trên cơ sở có tính tương đồng trình tự và thường có liên quan đến thực thể cấu trúc hoặc chức năng đặc hiệu.

Phân tử "tái tổ hợp" là phân tử được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra, hoặc được phân lập bằng phương thức tái tổ hợp.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" chỉ động vật có vú, chẳng hạn như động vật gặm nhấm, mèo, chó, và a động vật linh trưởng. Cụ thể là, đối tượng theo sáng chế là người.

Kháng thể kháng CD3

"CD3" chỉ kháng nguyên mà được biểu hiện trên tế bào T dưới dạng một phần của phức hợp thụ thể tế bào T đa phân tử và mà gồm có ít nhất là ba chuỗi khác nhau CD3ε, CD3δ và CD3γ. CD3δ và CD3γ có độ tương đồng trình tự và/hoặc độ tương tự thấp so với CD3ε ở người (độ tương tự và độ tương đồng nhỏ hơn 20%). CD3ε và CDR3δ có thể cùng nhau tạo thành phức hợp, ở đây gọi là "phức hợp CD3ε/δ". CD3ε cũng tạo thành phức hợp với CDR3γ, cái gọi là "phức hợp CD3ε/γ" Sự kết cụm của CD3 trên tế bào T, ví dụ, bằng kháng thể kháng-CD3 được làm bất động, dẫn đến sự hoạt hóa tế bào T tương tự với sự ăn khớp của thụ thể tế bào T nhưng độc lập với tính đặc hiệu đặc trưng dòng của nó. "CD3ε" có chứa ba miền, miền nội bào, miền xuyên màng và miền ngoại bào.

Phần lớn kháng thể kháng-CD3 trong tình trạng kỹ thuật nhận diện chuỗi CD3ε. Một trong các kháng thể kháng-CD3 trong tình trạng kỹ thuật này là OKT3. Trong tình trạng kỹ thuật đã có ví dụ về sự kiện hoạt hóa tế bào T có sử dụng phân tử kháng thể ví dụ bằng cách sử dụng phân tử kháng thể OKT3. Kháng thể kháng-CD3 và biến thể của chúng đã được mô tả trong tình trạng kỹ thuật (US 4,361,549 ; US 4,361,549 ; US 5,885,573 ; US 5,929,212 ; và WO 98/52975 hoặc US 5,955,358). OKT3 còn được dùng

làm chất kìm chế miễn dịch hiệu nghiệm trong sự cấy ghép lâm sàng để điều trị sự thải bỏ mảnh ghép (Thistlethwaite 1984, Transplantation 38, 695-701; Woodle 1991, Transplantation 51, 1207-1212; Choi 2001, Eur. J. Immunol. 31(1), 94-106).

Các nhược điểm chính của liệu pháp này là sự hoạt hóa tế bào T biểu thị ở sự giải phóng xytokin do sự liên kết chéo giữa tế bào T và tế bào mang FcγR và đáp ứng kháng thể kháng-chuột ở người (HAMA). Một vài tài liệu công bố đã mô tả các thay đổi chẳng hạn như sự làm cho giống người của OKT3 để làm giảm các tác dụng phụ này: US 5,929,212; US 5,885,573 và các tài liệu công bố khác. Mặt khác, OKT3 hoặc kháng thể kháng-CD3 khác có thể được sử dụng làm chất tăng cường miễn dịch để kích thích sự hoạt hóa tế bào T và sự tăng sinh (US 6,406,696 Bluestone; US 6,143,297 Bluestone; US 6,113,901 Bluestone; Yannelly 1990, J. Immunol. Meth. 1, 91-100). Kháng thể kháng-CD3 cũng đã được mô tả dưới dạng chất được dùng kết hợp với kháng thể kháng-CD28 để gây ra sự tăng sinh tế bào T (US 6,352,694). OKT3 còn được dùng riêng hoặc dưới dạng thành phần của kháng thể đặc hiệu kép để hướng đích tế bào T gây độc tế bào vào tế bào khối u hoặc tế bào nhiễm virut (Nitta 1990, Lancet 335, 368-376; Sanna 1995, Bio/Technology 13, 1221-1224; WO 99/54440).

Các nghiên cứu từ trước đến nay bằng cách sử dụng kháng thể làm tác nhân để tuyển chọn tế bào T đã bị cản trở bởi một vài phát hiện. Thứ nhất, kháng thể tự nhiên hoặc được thiết kế có ái lực liên kết cao với tế bào T thường không hoạt hóa tế bào T mà chúng liên kết với. Thứ hai, kháng thể tự nhiên hoặc được thiết kế có ái lực liên kết thấp với tế bào T cũng thường không hiệu quả đối với khả năng của chúng để kích hoạt sự phân giải tế bào qua trung gian tế bào T.

Trình tự tham chiếu của protein CD3ε ở người nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P07766 và trong bản mô tả này được đính kèm dưới dạng SEQ ID NO: 1 (như có sẵn vào ngày 12 tháng 12 năm 2014).

Trình tự tham chiếu của protein CD3ε *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập Q95LI5 và

trong bản mô tả này được đính kèm dưới dạng SEQ ID NO: 2 (như có sẵn vào ngày 12 tháng 12 năm 2014).

Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi His CD3ε ở người trưởng thành, được tách dòng bởi các tác giả sáng chế từ ADN hệ gen, được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 3. Protein dung hợp Fc được gắn đuôi His CD3ε ở người trưởng thành này có chứa các axit amin từ 23 đến 126 của protein CD3ε ở người nguyên chiều dài và do đó có chứa miền ngoại bào của CD3ε ở người.

Trình tự của protein dung hợp Fc CD3ε *ở Macaca fascicularis* trưởng thành, được tách dòng bởi các tác giả sáng chế từ ADN hệ gen, được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 4. Protein dung hợp Fc CD3ε *ở Macaca fascicularis* trưởng thành này có chứa các axit amin từ 23 đến 117 của protein CD3ε *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài và do đó có chứa miền ngoại bào của CD3ε ở người hoặc *ở Macaca fascicularis*, chứa một sự hoán đổi Alanin thành Valin ở vị trí axit amin 35 so với vị trí axit amin 57 của trình tự kiểu dại.

Sự tổ chức miền của CD3ε ở người và *ở Macaca fascicularis* là như sau (dựa trên trình tự P07766 Uniprot (ở người) và trình tự Q95LI5 Uniprot (*ở Macaca fascicularis*)):

Miền CD3ε	Các vị trí trên SEQ ID NO :1 (ở người)	Các vị trí trên SEQ ID NO : 2 *(ở Macaca fascicularis)*
Ngoại bào	23 – 126	22 – 117
Miền xuyên màng	127 - 152	118 - 138
Tế bào chất	153 - 207	139 - 198

Theo đó, miền ngoại bào của CD3ε ở người gồm có các axit amin ở các vị trí 23 – 126 của SEQ ID NO: 1 và miền ngoại bào của CD3ε *ở Macaca fascicularis* gồm có các axit amin ở các vị trí 22 – 117 của SEQ ID NO: 2.

Các tác giả sáng chế đã thành công trong việc tạo ra, sàng lọc và chọn lọc kháng thể kháng-CD3 ở chuột và chuột cống đặc hiệu. Các kháng thể kháng-CD3 này thể hiện ái lực cao đối với cả hai protein CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis*, và tuy nhiên có sự hoạt hóa tế bào T thấp trong sự vắng mặt của tế bào đích.

Các tác giả sáng chế đã xác định trình tự của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi của kháng thể đơn dòng này, cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2" và "8H2".

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự

EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFTKAW**MHWVRQSPEKQLEWV AQ**IKDKSNSYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYC**RGVYY ALSPFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 5, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 7, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQSLIY **KVS**NRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVDPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 9, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4B4-D7" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGRLVQPGRSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA RSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYC**RGTYYASKPF**

DYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 12, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHDNGNTY**LSWSLQRPGQSPQVLIY**K VS**NRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGSGTKLE IK (SEQ ID NO: 16, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4E7-C9" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKD KSNNYAT**YYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLQMNSLREEDTAIYYC**RYVHYGIGY AMDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 18, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 20, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLEHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQPLIY**K VS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGPGTKLEL K (SEQ ID NO: 21, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 22, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18F5-H10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFTNAW**MHWVRRSPEKQLEWVAQ**IK DKSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAIYYC**RYVHYRFA YALDA**WGRGTSVSVSS (SEQ ID NO: 23, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 24, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 25, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVLMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHTNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY**KVS**NRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTHYPFT**FGAGTKLELK (SEQ ID NO: 26, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 27, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO:28.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVKLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS**GFNFYAYW**MGWVRQAPGKGLEWIGE**IKKDGTTI**NYTPSLKDRFTISRDNAQNTLYLQMTKLGSEDTALYYC**AREERDGYFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 29, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 30, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 31, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự QFVLTQPNSVSTNLGSTVKLSCKRS**TGNIGSNY**VNWYQQHEGRSPTTMIY**RDD**KRPDGVPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFC**QSYSSGIV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 33, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 34, CDR2-L có chứa trình tự 'RDD', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 35.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11D7-C3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQFVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKAKSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTATYYC**RGLYYGLSPSDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 36, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 38, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTHYPFT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 39, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11H3-E5" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**RGTYYAYKP FDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 40, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 41, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHDNGNTY**LSWSLQKPGQSPQVLIY **KVS**NRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 42, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13H2-C2" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EEELVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPDKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLKEEDTAIYYC**RYVHYGLA PMDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 43, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 44, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKAGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFILKISRVEPDDLGVFYC**GQGTQYPFT**FGAGTKLE LK (SEQ ID NO: 45, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13C1-F6" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIYYC**RGTQYGYNP FDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 46, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQSPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQRSGQSPQLLIY**K VS**NRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGSGTRLEI K (SEQ ID NO: 48, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18H11-F10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFIFSDYY**MAWVRQAPKKGLEWVAT**ISIS GSRT**YYPDSVKGRFTVSRDNAKSSLYLQMNSLKSEDTATYYC**ATNNPGGWFVY** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 49, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và

được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 50, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 51, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 52, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự NIQMTQSPSLLSASVGDRVTLSCKAG**QNINND**LAWYQQKLGEAPRLLIY**NAN**SL QTGIPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYFC**QQYSSGDT**FGAGTKLELK (SEQ ID NO: 53, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 54, CDR2-L có chứa trình tự 'NAN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 55.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "1E6-C9" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSYAW**MHWVRQSPDKQLQWVAQ**IK AKSNNYAT**YYAESVEGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**RGVYYGLL GLDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 56, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 57, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 58, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVRLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWFLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSASGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTHYPFT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 59, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10F4-C10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLKITCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAIYYC**RAVNYGNYP LDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 60, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 61, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWCLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 62, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10E6-G6" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGGLVQSGKSLKLTCATS**GFTVTNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IK AKSNNYET**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**RGTQYGYN PFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 63, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 64, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 65, và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 47, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQSPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGYTY**LSWYLQKPGQSPQVFIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIEPDDLGVYYC**GQGTHYPFT**FGSGTKLE IK (SEQ ID NO: 66, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 67, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18G9-H11" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**IQWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTALYYC**TWRHYYSS HTMDA**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 68, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 69, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVAPTDLGVYYC**GQGSQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 70, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 71.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F3-B9" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLTLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**RYVNYGLAP MDV**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 72, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHDNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 73, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12G3-E8" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVRVVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSLAW**MHWVRQSPEKKLEWVAQ**IKD KANNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLQMNRLKEEDTAIYYC**RGVYYGFS MTPFDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 74, với CDR được thể hiện bằng các ký tự

viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 75, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 77, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVAMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQVLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGADFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 78, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "5B1-G2" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFSFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKD KANNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKGSIYLQMNSLKEEDTAVYYC**RGLYYGLF PSDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 79, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 81, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLLKPGQSPQLLIY**K VS**NRFSGISDRFSGGGSGTDFTLKISRLEPDDLGIYYC**GQGTQYPFT**FGSGTKLEI K (SEQ ID NO: 82, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "16F8-A7" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự VETGGNLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKAKSN NYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYC**RYVNYGLAPMD V**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 83, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và

được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 85, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F9-F8" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKA KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIYYC**RGTQYGYNP FDY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 46, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVLTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWSLQKPGQSPQVLIY**K VS**NRFSGISNRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGAHYPFT**FGSGTKLEI K (SEQ ID NO: 87, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 88.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3G5-E10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVKLVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFNFNVYW**MGWVRQAPGKGLEWIGE**IK KDSNSI**NYTPSLKEKFTISRDNAQNTLYLQVNKLGSEDTAIYYC**AREERDGYFDY** WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 89, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và

được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 90, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 91, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKAS**ENVVTY**VSWYQQKPEQSPKLLIY**GAS**NR YTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHC**GQGYSYPYT**FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 92, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 93, CDR2-L có chứa trình tự 'GAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 94.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "9D7-F3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự AVQLVESGGGLVQPKESLKISCAAS**GFTFSNAA**MYWVRQAPGKGLEWVAR**IRT KPNNYAT**YYADSVTGRFIISRDDSRSMVYLQMDNLQTEDTAMYYC**TALISTAM AA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 95, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 96, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 97, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 98, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKAS**QNINKY**LNWYHQMLGEAPKLVIS**NTN**NL QAGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFC**LQHRSGYT**FGLGTKLELK (SEQ ID NO: 99, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100, CDR2-L có chứa trình tự 'NTN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 101.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8C2-F7" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKAS**GYTFTDFA**MNWVKQAPGNGLKWMGW**INT QTGKP**TYADGFKQRFVFSLETSASTIYLQINNLNIEDTATYFC**TRGALAS**VGQGV LVTVSS (SEQ ID NO: 102, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được

gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGSHVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQPLIY**KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLEINRVEPDDLGVYYC**GQGAQYPFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 106, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20E5-F10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGENLVQPGKSLRLTCATS**GFSFSNAW**MHWIRQSPEKQLEWVAQ**IKDKSNNYAT**YYAESVNGRFTISRDDSKSSIYLHMDNLKEEDSAIYYC**RYVHYGVRFFYTMDV**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 107, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 108, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGDQVSISCRPS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPHPLIY**KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 109, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20B5-F10" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKAKSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSISSVYLQMNNLKEEDTAIYYC**RGVYYGFLGMDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 110, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết

đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 111, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QRLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLVY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTEYPFT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 112, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 113, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 114.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "6C9-C9" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự AVQLVESGGGLVRPKESLKISCAAS**GFTFRNAA**MYWVRQAPGKGLEWVAR**IRT QPNNYAK**YYADSVKDRFTISRDDSKSMVYLQMDNLKTEDTAMYYC**TGLVVTA MDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 115, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 116, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 117, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 118, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKAS**QNINKY**LNWYQQKLGEAPKLLIY**VTN**NL QTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFC**LQHRSMYT**FGTGTKLELK (SEQ ID NO: 119, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100, CDR2-L có chứa trình tự 'VTN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 120.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3E8-G1" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQVVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFTFSNYY**MDWVRQAPKKGLEWVAT**ITA SGSRI**YYPDSVKGRFTISRDNAKSSLYLLMNSLKSEDTATYYC**ARERTDAYFDY** WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 121, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm

và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 122, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 123, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 124, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự QFILTQPNSVSTILGSTVKLSCKRS**TGNIGTNY**VSWYQHHEGRSPTTMIY**RDD**KR PDGVPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFC**QSYISGLNPV**FGGGSKLTVL (SEQ ID NO: 125, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 126, CDR2-L có chứa trình tự 'RDD', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 127.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3H6-D2" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVETGGRLVQPGKSLKLTCATS**GFTFSNAW**MHWVRQSPEKQLEWVAQ**IKD KSNNYAT**YYAESVKGRFTISRDDSKSIIYLQMNSLKEEDTAIYYC**RALTYYGYK RDAMDG**WGHGTSVTVSS (SEQ ID NO: 128, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 129, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSS**QSLVHNNGNTY**LSWYLQKPGQSPQLLIY **KVS**NRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYC**GQGTQYPFT**FGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 130, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có chứa trình tự 'KVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8H2" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKAS**GYTFTDFA**MNWVKQAPGNGLKWMGW**INT QTGKP**TYADGFKQRFVFSLETSASTIYLQINNLNIEDTATYFC**TRGALAS**VGQGV MVTVSS (SEQ ID NO: 131, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được

gạch chân) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVVMTQTPVSLSVAIGQPASISCKSS**QSLVGTSGKTY**LNWLLQRPGQSPKRLIY**LVS**KLDSGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVETDDLGVYYC**LQGSHFPLT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 132, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm và được gạch chân) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 133, CDR2-L có chứa trình tự 'LVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 134.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế liên kết với CD3 ở người. Theo phương án khác, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế còn liên kết với CD3 *ở Macaca fascicularis*. Cụ thể là, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế liên kết với miền ngoại bào của CD3 ở người, hoặc của cả CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis* . Cụ thể hơn, kháng thể liên kết với CD3ε. Cụ thể hơn, kháng thể kháng-CD3 liên kết với miền ngoại bào của CD3ε ở người và *ở Macaca fascicularis* . Kháng thể kháng-CD3 liên kết với CD3ε khi có mặt ở dạng phức hợp, chẳng hạn như phức hợp CD3ε/δ, hoặc khi có mặt dưới dạng protein đơn lẻ, bất kể được biểu hiện ở dạng được phân lập, hay có mặt trong miền ngoại bào hòa tan hoặc CD3ε neo trong màng nguyên chiều dài như có mặt trong ví dụ tế bào T.

Kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế đặc hiệu đối với protein CD3 ở người bề mặt, hoặc của cả protein CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis*, cụ thể là đối với CD3ε.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có tỉ lệ của ái lực đối với CD3 *ở Macaca fascicularis* trên ái lực đối với CD3 ở người (KD(*ở Macaca fascicularis*)/ KD(người)) mà ≤10, cụ thể là ≤6, ≤5, ≤4, ≤3, ví dụ ≤2, ≤1 hoặc ≤0,5. Polypeptit theo sáng chế này có thể được sử dụng trong các nghiên cứu về khả năng gây độc được thực hiện ở khỉ biên dạng gây độc quan sát được ở khỉ tương quan với tác dụng phụ tiềm năng đoán trước được ở người.

Cụ thể là, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế không liên kết với, hoặc không phản ứng chéo một cách đáng kể với (các) protein CD3γ và/hoặc CD3δ.

Cụ thể là, kháng thể không liên kết với, hoặc không phản ứng chéo một cách đáng kể với miền ngoại bào của (các) protein CD3γ và/hoặc CD3δ ở người và *ở Macaca fascicularis* nêu trên.

Trình tự của protein CD3δ nguyên chiều dài ở người có sẵn trong cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P04234 (SEQ ID NO: 86, như có sẵn vào ngày 14 tháng 12 năm 2014). Miền ngoại bào của CD3δ ở người gồm có các axit amin ở các vị trí 22–105 của SEQ ID NO: 86.

Trình tự của protein CD3γ ở người nguyên chiều dài có sẵn trong cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P09693 (SEQ ID NO: 185, như có sẵn vào ngày 14 tháng 12 năm 2014). Miền ngoại bào của CD3γ ở người gồm có các axit amin ở các vị trí 23–116 của SEQ ID NO: 185.

Ngoài ra, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có ái lực (KD) đối với CD3 ở người hoặc *ở Macaca fascicularis* CD3, hoặc cả hai, mà ≤90nM, ≤50nM, hoặc ≤30nM, chẳng hạn ≤ 20nM, ≤ 10nM, ≤ 8nM, ≤ 6nM, ≤ 4nM hoặc ≤2nM, chẳng hạn ái lực bằng từ 0,1 nM đến 10 nM, cụ thể là từ 0,1 nM đến 8 nM, hoặc từ 0,1 nM đến 4 nM.

Ái lực đối với CD3 ở người hoặc đối với CD3 *ở Macaca fascicularis* được xác định dưới dạng giá trị KD bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt bằng cách sử dụng phức hợp CD3ε/δ tái tổ hợp hòa tan từ người và *Macaca fascicularis* làm kháng nguyên bắt giữ.

Trong một ví dụ, ái lực liên kết của kháng thể kháng-CD3 được đo bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt (SPR) bằng cách sử dụng chẳng hạn thiết bị Biacore3000 (GE Healthcare). Đệm thử nghiệm là ví dụ HBS-EP (BR-1001-88, GE Healthcare). Khi kháng nguyên có thể được sử dụng, ví dụ, cấu trúc miền ngoại bào dưới đơn vị CD3ε ở người và CD3δ ở người, bao gồm peptit tín hiệu, ở dạng protein dung hợp Fc như được mô tả trong các ví dụ. Theo cách khác, có thể sử dụng cấu trúc miền ngoại bào dưới đơn vị CD3δ *ở Macaca fascicularis* CD3ε và *ở Macaca fascicularis* làm kháng nguyên, bao gồm peptit

tín hiệu, ở dạng protein dung hợp Fc như được mô tả trong các ví dụ. Sự bắt giữ của protein dung hợp CD3ε/δ-Fc ở người hoặc *ở Macaca fascicularis* đạt được bằng cách sử dụng, ví dụ, bộ kit bắt giữ kháng thể người (GE Healthcare). Ví dụ, kháng thể bắt giữ có thể được ghép cặp với chíp CM5 (BR-1001-88, GE Healthcare) đến chẳng hạn xấp xỉ 12.000 RU bằng cách sử dụng ví dụ bộ kit ghép cặp amin (BR-100-50, GE Healthcare). Protein dung hợp CD3ε/δ-Fc được bắt giữ ở từ 10 µl/phút đến xấp xỉ 70 RU để thu được giá trị Rmax bằng 30 RU. Động học liên kết đối với kháng thể kháng-CD3 có thể được đo ở, ví dụ, 30 µl/phút trong 240 giây và 600 giây lần lượt đối với giai đoạn kết hợp và phân ly. Ví dụ, dịch pha loãng hai lần của kháng thể kháng-CD3 từ 3 đến 400 nM trong đệm thử nghiệm có thể được sử dụng. Sự tái tạo của bề mặt bắt giữ có thể được thực hiện bằng ví dụ tiêm 1 phút bằng chẳng hạn dung dịch $MgCl_2$ 3M ở 30 µl/phút. Để phân tích dữ liệu ví dụ phần mềm BIAevaluation v.4.1 (GE Healthcare) có thể được sử dụng. Dữ liệu có thể được làm khớp toàn bộ bằng cách sử dụng mô hình Langmuir 1:1 với sự chuyển khối.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cũng có EC50 biểu kiến dưới dạng, ví dụ, được xác định bằng phân tích FACS trên tế bào T ở người, mà ≤60nM, chẳng hạn ≤50nM, ≤40nM, ≤30nM, ≤20nM hoặc ≤15nM. Thông thường, EC50 biểu kiến nằm trong khoảng từ 1 đến 60 nM, cụ thể là từ 1 đến 30nM, ví dụ từ 1 đến 20nM.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có sự hoạt hóa tế bào T mà nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 8%, nhỏ hơn 6%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, ví dụ nhỏ hơn 0,5% trong sự vắng mặt của tế bào đích.

Thuật ngữ "sự hoạt hóa của tế bào T" trong bản mô tả này dùng để chỉ sự kích hoạt việc truyền tín hiệu CD3 tham gia vào sự dung hợp hạt gây độc tế bào, sự giải phóng xytokin tạm thời, và sự tăng sinh. Protein liên kết giống như kháng thể và kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế hướng đích CD3ε và hoạt hóa tế bào T trong sự có mặt của tế bào đích; hoạt tính này còn được gọi là "tác động ăn khớp tế bào T". Tác động ăn khớp tế bào T gây ra sự gây độc tế bào trong tế bào đích.

Như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, sự hoạt hóa của tế bào T gây ra sự biểu hiện của chất chỉ thị bề mặt chẳng hạn như CD69 và CD25. Do đó sự

hoạt hóa của tế bào T có thể được đo bằng cách phát hiện và đo sự biểu hiện của tế bào T CD4+/Cs25+, CD4+/CD69+, CD8+/CD25+, hoặc CD8+/CD69+. Phương pháp đo sự hoạt hóa tế bào T là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Phương pháp đo sự hoạt hóa tế bào T được bộc lộ thêm trong phần ví dụ (Ví dụ 3.3). Theo đó, trong ngữ cảnh của sáng chế sự hoạt hóa tế bào T được đo dưới dạng tỉ lệ phần trăm của tế bào biểu hiện CD69 theo % của tổng số tế bào, hoặc dưới dạng tỉ lệ phần trăm của tế bào biểu hiện CD4 và CD69 theo % của tổng số tế bào, hoặc dưới dạng tỉ lệ phần trăm của tế bào biểu hiện CD8 và CD69 theo % của tổng số tế bào.

"Sự hoạt hóa tế bào T thấp" trong trường hợp của kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế dùng để chỉ nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 8%, nhỏ hơn 6%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, ví dụ nhỏ hơn 0,5% sự hoạt hóa tế bào T trong sự vắng mặt của tế bào đích.

Sự sắp xếp thẳng hàng của các trình tự của các vùng VH và VL của "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2" và kháng thể kháng-CD3 "8H2" được thực hiện. Sự so sánh của các trình tự CDR-H và CDR-L nhằm chỉ ra rằng, về mặt cấu trúc, "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10" và "3H6-D2" có liên quan chặt chẽ, các kháng thể này gần như chắc chắn liên kết với cùng epitop. Sự so sánh của các trình tự CDR-H và CDR-L của các kháng thể có liên quan này được thể hiện lần lượt trên Hình 1 và Hình 2. Các vị trí CDR được xác định mà được bảo toàn nghiêm ngặt giữa kháng thể và mà do đó có vẻ quan trọng đối với tính đặc hiệu, trong khi các vị trí khác có thể hỗ trợ đột biến thế.

Theo đó, kháng thể theo sáng chế có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H gồm có trình tự

$GFX_1X_2X_3X_4AW$ (SEQ ID NO: 331) trong đó X_1 là T hoặc S, X_2 là F hoặc V, X_3 là S hoặc T và X_4 là N, K, L hoặc Y, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR2-H gồm có trình tự $IKX_1X_2X_3NX_4YX_5T$ (SEQ ID NO: 332) trong đó X_1 là hoặc D, X_2 là K hoặc R, X_3 là S hoặc A, X_4 là N hoặc S và X_5 là A hoặc E, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR3-H gồm có trình tự TWRHYYSSHTMDA (SEQ ID NO: 69) hoặc RALTYYGYKRDAMDG (SEQ ID NO: 129) hoặc $RX_1X_2X_3YX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}DX_{12}$ (SEQ ID NO: 333) trong đó X_1 là Y, G hoặc A, X_2 là V, T hoặc L, X_3 là H, N, Y hoặc Q, X_4 là G, R hoặc A, X_5 là F hoặc V hoặc không có axit amin, X_6 là R hoặc không có axit amin, X_7 là F, S hoặc I hoặc không có axit amin, X_8 là F, L, N, M, Y, S, A hoặc G, X_9 là Y, A, K, S, N, T, F hoặc L, X_{10} là A, P, G hoặc T, X_{11} là M, L, F hoặc S và X_{12} là A, V hoặc Y, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng, và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L gồm có trình tự $QX_1LX_2HX_3NGX_4TY$ (SEQ ID NO: 334) trong đó X_1 là R hoặc S, X_2 là V hoặc E, X_3 là N, D hoặc T, và X_4 là N hoặc Y, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR2-L gồm có trình tự 'KVS'; và

CDR3-L gồm có trình tự $GQGX_1X_2YPFT$ (SEQ ID NO: 335) trong đó X_1 là T, A hoặc S và X_2 là H, E hoặc Q, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có chứa trình tự CDR của chuỗi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của một trong số 28 kháng thể kháng-CD3 được gọi là "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2" và "8H2" liệt kê ở trên.

Do đó, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng-CD3, mà có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 6 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 7 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 7 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 8 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 14 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 15 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 19 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 20 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 20 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 22 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 24 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 24 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 19 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 25 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 25 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 27 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 27 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 28 bởi sự thế một axit amin; hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 30 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 30 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 31 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 31 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 32 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 34 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 34 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'RDD' hoặc trình tự khác với trình tự 'RDD' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 35 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 35 bởi sự thế một axit amin; hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 38 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 38 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 28 bởi sự thế một axit amin; hoặc

g) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 41 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 41 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 17 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

h) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 44 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 44 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

i) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 47 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

j) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 50 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 50 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 51 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 51 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 52 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 52 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 54 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 54 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'NAN' hoặc trình tự khác với trình tự 'NAN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 55 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 55 bởi sự thế một axit amin; hoặc

k) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 57 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 57 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 58 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 58 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 28 bởi sự thế một axit amin; hoặc

l) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 61 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

m) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 64 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 64 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 65 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 65 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 47 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 67 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 67 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 28 bởi sự thế một axit amin; hoặc

n) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 69 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 71 bởi sự thế một axit amin; hoặc

o) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 84 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 17 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

p) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 75 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 75 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 76 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 77 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 77 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

q) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 80 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 76 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 81 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

r) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 84 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

s) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 47 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 88 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 88 bởi sự thế một axit amin; hoặc

t) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 90 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 90 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 91 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 91 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 32 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 93 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'GAS' hoặc trình tự khác với trình tự 'GAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 94 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 94 bởi sự thế một axit amin; hoặc

u) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 96 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 96 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 97 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 97 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 98 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 98 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 100 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'NTN' hoặc

trình tự khác với trình tự 'NTN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 101 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 101 bởi sự thế một axit amin; hoặc

v) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 103 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 104 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 105 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

w) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 80 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 19 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 108 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 108 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

x) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 37 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 111 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 111 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 113 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 113 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc

trình tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 114 bởi sự thế một axit amin; hoặc

y) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 116 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 116 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 117 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 117 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 118 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 118 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 100 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'VTN' hoặc trình tự khác với trình tự 'VTN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 120 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 120 bởi sự thế một axit amin; hoặc

z) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 122 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 122 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 123 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 123 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 124 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 124 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 126 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 126 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'RDD' hoặc trình tự khác với trình tự 'RDD' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 127 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 127 bởi sự thế một axit amin; hoặc

aa) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 13 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 19 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 129 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 129 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 10 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'KVS' hoặc trình

tự khác với trình tự 'KVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 11 bởi sự thế một axit amin; hoặc

bb) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 103 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 104 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 105 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 133 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 133 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'LVS' hoặc trình tự khác với trình tự 'LVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 134 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 134 bởi sự thế một axit amin.

Một hoặc nhiều axit amin cụ thể có thể được thay đổi bằng cách thế, cụ thể là bằng cách thế bảo toàn, trong một hoặc nhiều của trình tự CDR ở trên. Sự thay đổi này có thể được dự định ví dụ để loại bỏ vị trí glycosyl hóa hoặc vị trí khử amit, có liên quan đến sự làm cho giống người của kháng thể.

Dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng của các trình tự của các vùng VH và VL của các đột biến thế axit amin khác nhau "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10" và "3H6-D2" được xác định. Do đó, theo một phương án, axit amin được thế:

- trong CDR1-H ở một hoặc nhiều vị trí từ 3 đến 6, chẳng hạn như ở vị trí 3, 5 hoặc 6 của CDR1-H có trình tự GFTFSNAW (SEQ ID NO: 13) hoặc chẳng hạn như ở vị trí 4 và 5 của CDR1-H có trình tự GFTFSNAW (SEQ ID NO: 13); và/hoặc

- trong CDR2-H, ở một hoặc nhiều vị trí từ 3 đến 5, 7 và 9, chẳng hạn như ở các vị trí 3, 4, 5, 7 hoặc 9 của CDR2-H có trình tự IKAKSNNYAT (SEQ ID NO: 37), hoặc chẳng hạn như ở các vị trí 3 và 5 hoặc 3 và 7 của CDR2-H có trình tự IKAKSNNYAT (SEQ ID NO: 37); và/hoặc

- trong CDR3-H, ở một hoặc nhiều vị trí từ 2 đến 4, từ 7 đến 10 và 12, chẳng hạn như ở các vị trí 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 và 10 hoặc ở các vị trí 2, 4, 6, 8, 10 và 12 hoặc ở các vị trí 2, 3, 7 và 8 của CDR3-H có trình tự RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO:8), hoặc ở vị trí 7 và 8 của CDR3-H có trình tự RGLYYGLSPSDY (SEQ ID NO: 38), hoặc ở vị trí ở các vị trí 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 và 10 của CDR3-H có trình tự RGLYYGLSPSDY (SEQ ID NO: 38); và/hoặc

- trong CDR1-L, ở một hoặc nhiều vị trí 2, 4, 6, và 9, ví dụ ở vị trí 6 của CDR1-L có trình tự QSLVHDNGNTY (SEQ ID NO: 17) hoặc QSLVHTNGNTY (SEQ ID NO: 27) hoặc ở vị trí 2 của CDR1-L có trình tự QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO : 10) hoặc QRLVHNNGNTY (SEQ ID NO : 113) hoặc ở vị trí 4, 6 và 9 của CDR1-L có trình tự QSLVHNNGNTY (SEQ ID NO : 10); và/hoặc

- trong CDR3-L, ở một hoặc nhiều vị trí 4 và 5, chẳng hạn như ở vị trí 4 của CDR3-L có trình tự GQGSQYPFT (SEQ ID NO: 71) hoặc GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 11), hoặc ở vị trí 4 và 5 của CDR3-L có trình tự GQGAHYPFT (SEQ ID NO: 88) hoặc vị trí 5 của CDR3-L có trình tự GQGTHYPFT (SEQ ID NO: 28) hoặc GQGTEYPFT (SEQ ID NO: 114).

Kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cụ thể là kháng thể thông thường, cụ thể là kháng thể đơn dòng thông thường, hoặc mảnh kháng thể, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu.

Kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cụ thể là có chứa hoặc gồm có IgG, hoặc mảnh của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng-CD3, mà có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 7, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 20 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 22, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 24, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 25 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 27, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28; hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 30, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 31, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 34, CDR2-L có trình tự 'RDD' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 35; hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 38 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28; hoặc

g) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 41 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

h) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 44 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

i) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

j) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 50, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 51, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 52 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 54, CDR2-L có trình tự 'NAN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 55; hoặc

k) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 57, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 58 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28; hoặc

l) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 61 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

m) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 64, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 65, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 67, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28; hoặc

n) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 69 và miền biến

đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 71; hoặc

o) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

p) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 75, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 77 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

q) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 76, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 81 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

r) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 84 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

s) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 47 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 88; hoặc

t) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 90, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 91, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 32 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 93, CDR2-L có trình tự 'GAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 94; hoặc

u) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 96, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 97, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 98 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100, CDR2-L có trình tự 'NTN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 101; hoặc

v) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

w) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 80, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 108 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

x) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 37, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 111 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 113, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 114; hoặc

y) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 116, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 117, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 118 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 100, CDR2-L có trình tự 'VTN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 120; hoặc

z) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 122, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 123, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 124 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 126, CDR2-L có trình tự 'RDD' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 127; hoặc

aa) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 129 và miền biến

đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

bb) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 103, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 104, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 105; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 133, CDR2-L có trình tự 'LVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 134.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng-CD3 có chứa ít nhất là miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ của một trong số các cái gọi là kháng thể kháng-CD3 liệt kê ở trên.

Do đó, sáng chế đề cập cụ thể đến kháng thể kháng-CD3, mà có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 5 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 12 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 16, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 21, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 23 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 26, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 29 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 33, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 36 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 39, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

g) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 40 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 42, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

h) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 43 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 45, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

i) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 46 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 48, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

j) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 49 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 53, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

k) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 56 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 59, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

l) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 62, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

m) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 66, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

n) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 70, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

o) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 72 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 73, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

p) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 78, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

q) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 79 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 82, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

r) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự SEQ ID NO: 83 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 85, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

s) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 46 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 87, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

t) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 89 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 92, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

u) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 95 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 99, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

v) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 102 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 106, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

w) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 107 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 109, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

x) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 110 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 112, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

y) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 119, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

z) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 121 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 125, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

aa) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 128 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 130, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

bb) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 131 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 132, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó.

Chẳng hạn, trình tự của miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự tham chiếu SEQ ID NO: 5, 9, 12, 16, 18, 21, 23, 26, 29, 33, 36, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 53, 56, 59, 60, 62, 63, 66, 68, 70, 72, 73, 74, 78, 79, 82, 83, 85, 87, 89, 92, 95, 99, 102, 106, 107, 109, 110, 112, 115, 119, 121, 125, 128, 130, 131, 132, khi thích hợp, bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin, cụ thể là bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin bảo toàn và/hoặc (các) đột biến thế bằng các gốc chính tắc. Cụ thể là, trình tự của miền

biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự tham chiếu SEQ ID NO: 5, 9, 12, 16, 18, 21, 23, 26, 29, 33, 36, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 53, 56, 59, 60, 62, 63, 66, 68, 70, 72, 73, 74, 78, 79, 82, 83, 85, 87, 89, 92, 95, 99, 102, 106, 107, 109, 110, 112, 115, 119, 121, 125, 128, 130, 131, 132, chỉ bởi (các) đột biến thế axit amin bảo toàn.

Sự thay đổi trình tự khi so với trình tự SEQ ID NO: 5, 9, 12, 16, 18, 21, 23, 26, 29, 33, 36, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 53, 56, 59, 60, 62, 63, 66, 68, 70, 72, 73, 74, 78, 79, 82, 83, 85, 87, 89, 92, 95, 99, 102, 106, 107, 109, 110, 112, 115, 119, 121, 125, 128, 130, 131, 132 cụ thể là sẽ có mặt về cơ bản là ở một hoặc nhiều vùng khung, FR1-L, FR2-L, FR3-L, FR4-L và/hoặc FR1-H, FR2-H, FR3-H, FR4-H.

Tuy nhiên, các đột biến thế axit amin trong một hoặc nhiều CDR cũng có thể được. Cụ thể là, trình tự của miền biến đổi chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự SEQ ID NO: 9 ít nhất là bởi sự thế S thành R ở vị trí 28 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR1-L), và/hoặc ít nhất là bởi sự thế V thành E ở vị trí 30 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR1-L), và/hoặc ít nhất là bởi sự thế N thành D hoặc T ở vị trí 33 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR1-L), và/hoặc ít nhất là bởi sự thế N thành Y ở vị trí 35 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR1-L) và/hoặc trình tự của miền biến đổi chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự SEQ ID NO: 9 ít nhất là bởi sự thế T thành S hoặc A ở vị trí 97 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR3-L), và/hoặc ít nhất là bởi sự thế Q thành H hoặc E ở vị trí 98 của SEQ ID NO: 9 (trong CDR3-L) và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có thể khác với trình tự SEQ ID NO: 5 ít nhất là bởi sự thế T thành N hoặc S ở vị trí 28 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR1-H), và/hoặc ít nhất là bởi sự thế F thành V ở vị trí 29 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR1-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế T thành N hoặc Y ở vị trí 30 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR1-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế K thành L hoặc Y ở vị trí 31 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR1-H) và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có thể khác với trình tự SEQ ID NO: 5 ít nhất là bởi sự thế D thành A ở vị trí 53 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR2-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế K thành R ở vị trí 54 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR2-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế S thành A ở vị trí 55 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR2-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế S thành N ở vị trí 57 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR2-H), hoặc ít nhất là bởi sự thế A thành E ở vị trí 59

của SEQ ID NO: 5 (trong CDR2-H) và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có thể khác với trình tự SEQ ID NO: 5 ít nhất là bởi sự thế G thành A ở vị trí 100 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR3-H) và/hoặc ít nhất là bởi sự thế T thành V ở vị trí 101 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR3-H) ít nhất là bởi sự thế Q thành Y ở vị trí 102 của SEQ ID NO: 5 (trong CDR3-H).

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế và mảnh của chúng lần lượt là, kháng thể chuột và mảnh của kháng thể chuột.

Theo một khía cạnh của sáng chế, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cũng có thể là kháng thể khảm, và cụ thể là kháng thể chuột/người, ví dụ kháng thể có chứa miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ở chuột và miền CH và miền CL từ kháng thể người.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể kháng-CD3 cũng có thể là kháng thể được làm cho giống người hoặc mảnh của kháng thể được làm cho giống người thu được, ví dụ, bằng cách ghép CDR hoặc bằng phương pháp 4D (US20110027266).

Theo đó, một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế là kháng thể được làm cho giống người có chứa

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157, hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 182.

Theo phương án khác, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế là kháng thể được làm cho giống người có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 138 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 143; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 171 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 158; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 176 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 164.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có chứa ba trình tự CDR hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, hoặc sáu trình tự CDR hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một trong số các cái gọi là kháng thể kháng-CD3 liệt kê ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến mảnh của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người như xác định ở trên. Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người được mô tả ở trên là kháng thể khảm.

Kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cũng có thể là kháng thể miền đơn hoặc mảnh của chúng. Cụ thể là, kháng thể miền đơn mảnh có thể có chứa chuỗi nặng biến đổi (VHH) mà có chứa CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của một trong số các kháng thể được mô tả ở trên. Kháng thể kháng-CD3 cũng có thể là kháng thể chuỗi nặng, tức là kháng thể không có chuỗi nhẹ, mà có thể chứa hoặc không chứa miền CH1.

Kháng thể miền đơn hoặc mảnh của chúng cũng có thể có chứa vùng khung của kháng thể miền đơn lạc đà, và tùy ý miền không đổi của kháng thể miền đơn lạc đà.

Kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế cũng có thể là mảnh kháng thể, cụ thể là mảnh kháng thể được làm cho giống người, được chọn từ nhóm gồm có Fv, Fab, F(ab')2, Fab', dsFv, (dsFv)2, scFv, sc(Fv)2, và mảnh kháng thể hóa trị hai đặc hiệu kép (diabody).

Theo đó, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế là Fab có chứa, hoặc gồm có

a) trình tự axit amin chuỗi nặng SEQ ID NO: 186 và/hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ SEQ ID NO: 187; hoặc

b) trình tự axit amin chuỗi nặng SEQ ID NO: 188 và/hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ SEQ ID NO: 189; hoặc

c) trình tự axit amin chuỗi nặng SEQ ID NO: 190 và/hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ SEQ ID NO: 191; hoặc

d) trình tự axit amin chuỗi nặng SEQ ID NO: 192 và/hoặc trình tự axit amin chuỗi nhẹ SEQ ID NO: 193.

Theo một phương án, CD3-kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu tạo thành từ ít nhất là một mảnh kháng thể hoặc ít nhất là một miền biến đổi của kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế. Kháng thể đa đặc hiệu là phức hợp protein đa hóa trị như được mô tả chẳng hạn trong EP 2 050 764 A1 hoặc US 2005/0003403 A1.

Kháng thể CD3 đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu theo sáng chế có thể có tính đặc hiệu đối với (a) miền ngoại bào của người hoặc CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis*, được hướng đích bởi một trong số các kháng thể kháng-CD3 đã mô tả ở trên và (b) ít nhất là một kháng nguyên khác.

Theo một phương án, kháng nguyên khác là CD123 và theo đó kháng thể đặc hiệu kép thu được là kháng thể đặc hiệu kép CD3/CD123. Kháng thể đặc hiệu kép thông thường có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Kháng thể và mảnh của kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng được phân lập (ví dụ, được tinh chế) hoặc được chứa trong vật truyền, chẳng hạn như túi màng hoặc lipit (ví dụ liposom).

Theo một phương án khác, kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế là để sử dụng để điều chế protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế còn được xác định trong phần " protein liên kết giống như kháng thể".

Sự kết hợp bất kỳ của các phương án trên tạo thành một phần của sáng chế.

Kháng thể kháng CD123

"CD123" (Cụm Biệt Hóa 123) cũng đã biết dưới dạng "thụ thể Interleukin 3, alpha (IL3RA)" hoặc "IL3R", "IL3RX", "IL3RY", "IL3RAY", "hIL-3Ra" và chỉ dưới đơn vị đặc hiệu interleukin 3 của thụ thể xytokin đime khác loại. Thụ thể Interleukin 3 chức năng là đime khác loại mà có chứa chuỗi alpha đặc hiệu (IL-3A; CD123) và chuỗi beta thụ thể IL-3 (β_0; CD 131) mà được chia sẻ với các thụ thể đối với yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt đại thực bào (GM-CSF) và interleukin 5 (IL-5). CD123 là protein xuyên màng toàn vẹn loại I có khối lượng phân tử được suy ra bằng khoảng 43kDa chứa miền ngoại bào tham gia vào việc liên kết IL-3, miền xuyên màng và đuôi tế bào chất ngắn bằng khoảng 50 axit amin. Miền ngoại bào gồm có hai vùng: vùng đầu tận cùng N có khoảng 100 axit amin, trình tự của nó biểu lộ độ tương tự với các vùng tương đương của chuỗi alphaGM-CSF và thụ thể IL-5; và vùng ở gần miền xuyên màng mà chứa bốn gốc xystein được bảo toàn và môtip WSXWS, chung với các thành phần khác của họ thụ thể xytokin này. Miền liên kết IL-3 có chứa khoảng 200 môtip thụ thể xytokin gốc axit amin (CRM) tạo thành bởi hai miền cuộn gập giống Ig. Miền ngoại bào của CD123 được glycosyl hóa cao, bằng sự glycosyl hóa N cần thiết đối với cả sự liên kết phối tử và sự truyề tín hiệu thụ thể. Họ protein này gồm ba thành viên: IL3RA (CD123A), CSF2RA và IL5RA. Cấu trúc chung được bảo toàn tốt giữa ba thành viên nhưng độ tương đồng trình tự rất thấp. Một chất đồng phân dài 300 axit amin của CD123 đã được phát hiện cho đến nay, nhưng chỉ ở cấp độ ARN mà có thể tiếp cận được trên cơ sở dữ liệu Getentry với mã số truy cập ACM24116,1.

Bằng sáng chế Mỹ Số 6,177,078 bộc lộ kháng thể đơn dòng chuỗi alpha thụ thể kháng-IL-3 (IL-3Rα, CD123) 7G3, và khả năng của 7G3 để liên kết với miền đầu tận cùng N, cụ thể là các gốc axit amin 19-49, của IL-3Rα. Bằng sáng chế Mỹ Số 6,733,743 bộc lộ phương pháp làm suy yếu tế bào tổ tiên ung thư máu mà biểu hiện CD123 nhưng không biểu hiện một cách đáng kể rCD131, bằng cách tế bào CHO này tiếp xúc với hợp phần của kháng thể và chất gây độc tế bào (được chọn từ chất hóa trị liệu, độc tố hoặc chất đồng vị phóng xạ phát tia alpha) bằng cách đó hợp phần liên kết có chọn lọc với CD123 ở lượng hữu hiệu để gây ra sự chết tế bào. Tuy nhiên, vẫn còn điều chưa rõ ràng là liệu việc hướng đích CD123 có thể làm hỏng chức năng AML-LSC hay không.

Trình tự tham chiếu của protein CD123 ở người nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, có sẵn từ cơ sở dữ liệu NCBI với mã số truy cập NP_002174.1 và với mã số truy cập Uniprot P26951 và trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 194 (như có sẵn vào ngày 14 tháng 12 năm 2014). Trình tự tham chiếu của protein CD123 *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, có sẵn từ cơ sở dữ liệu GenBank với mã số truy cập EHH61867.1 và với mã số truy cập Uniprot G8F3K3 và trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 195 (như có sẵn vào ngày 14 tháng 12 năm 2014).

Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 ở người trưởng thành, được tách dòng bởi các tác giả sáng chế từ ADN hệ gen, được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 196. Protein dung hợp Fc CD123 ở người trưởng thành này có chứa các axit amin từ 19 đến 305 của protein CD123 ở người nguyên chiều dài và do đó có chứa miền ngoại bào của CD123 ở người.

Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 *ở Macaca fascicularis* trưởng thành, được tách dòng bởi các tác giả sáng chế từ cADN, được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 197. Protein dung hợp Fc CD123 *ở Macaca fascicularis* trưởng thành này có chứa các axit amin từ 19 đến 305 của protein CD123 *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài và do đó có chứa miền ngoại bào của CD123 *ở Macaca fascicularis*.

Sự tổ chức miền của CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis* là như sau (dựa trên trình tự CD123 ở người có thể tiếp cận được trong cơ sở dữ liệu NCBI với mã số truy cập NP_002174.1 (SEQ ID NO: 194) và dựa trên trình tự CD123 *ở Macaca fascicularis* có thể tiếp cận được trong cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập G8F3K3, SEQ ID NO: 195):

Miền CD123 ở người	Các vị trí trên SEQ ID NO: 194 (ở người)	Các vị trí trên SEQ ID NO: 195 (*ở Macaca fascicularis*)
Ngoại bào	19 - 305	19 - 305
Miền xuyên màng	306 - 325	306 - 325
Tế bào chất	326 - 378	326 - 378

Theo đó, miền ngoại bào của CD123 ở người gồm có các axit amin ở các vị trí 19 – 305 của SEQ ID NO: 194.

CD123 (chuỗi alpha thụ thể interleukin-3 IL-3Rα) là kháng nguyên khối u được biểu hiện quá mức ở nhiều loại khối u máu. Phần lớn tế bào non đầu dòng AML biểu hiện CD123 bề mặt và sự biểu hiện này không thay đổi theo kiểu phụ của AML. Sự biểu hiện ở mức độ cao hơn của CD123 trên AML khi chẩn đoán đã được báo cáo là có liên quan đến tiên lượng kém hơn. Sự biểu hiện CD123 đã được báo cáo ở các bệnh máu ác tính khác bao gồm hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh tế bào mast hệ thống, khối u tế bào phân nhánh dạng tương bào mầm (BPDCN), ALL và bệnh bạch cầu tế bào tua.

CD123 được biểu hiện trên tế bào gốc bệnh bạch cầu AML và các bằng chứng ngày càng tăng cho thấy rằng AML tăng lên từ các LSC này, mà đã được thể hiện là không hoạt động và tương đối kháng với hóa trị liệu gây hư hỏng ADN. Giả thuyết rằng sự dai dẳng của LSC củng cố sự tái phát sau sự thuyên giảm ban đầu và do đó sự trừ bỏ LSC có thể được xem là yêu cầu chữa trị, và mục tiêu trị liệu quan trọng.

"Tế bào gốc bệnh bạch cầu (LSC)" là tế bào ung thư mà mang các đặc điểm liên quan đến tế bào gốc bình thường, mà là, thuộc tính tự hồi phục và khả năng để phát triển đa dòng. Các tế bào này được dự tính là dai dẳng trong bệnh ung thư máu chẳng hạn như AML dưới dạng các quần thể riêng biệt. LCS có mặt ở bệnh nhân AML được gọi là "AML-LCs".

"Bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML)" là rối loạn dòng vô tính thể hiện về mặt lâm sàng dưới dạng sự tăng sinh tăng lên của tế bào non đầu dòng dạng tủy bào không độ tương đồng mầm và không biệt hóa. Sự phân cấp bạch cầu được duy trì bằng quần thể nhỏ của LSC (AML-LCS), mà có khả năng riêng biệt để tự hồi phục, và có thể biệt hóa thành tế bào tổ tiên bệnh bạch cầu. Các tế bào tổ tiên này tạo ra số lượng lớn của tế bào non đầu dòng bệnh bạch cầu có thể dễ dàng phát hiện được ở bệnh nhân khi chẩn đoán và tái phát, cuối cùng dẫn đến tử vong. AML-LSC thường được báo cáo dưới dạng tế bào không hoạt động, trái ngược với tế bào tổ tiên tạo dòng phân chia dễ dàng. Thuộc tính này của AML-LSC thực hiện hóa trị liệu thông thường mà hướng đích các tế bào tăng sinh ít hiệu quả hơn, có khả năng giải thích thực nghiệm hiện tại trong đó tỉ lệ cao của bệnh nhân AML đi vào sự thuyên giảm hoàn toàn, nhưng hầu hết luôn tái phát, với <30% người trưởng thành sống thêm 4 năm nữa. Ngoài ra, sự xuất hiện bệnh tồn dư tối thiểu và khả năng sống kém góp phần vào tần xuất LSC cao khi chẩn đoán ở bệnh nhân AML. Do vậy, điều bắt buộc đối với sự quản lý thời gian dài của AML (và tương tự các tình trạng ung thư máu nêu trên khác) mà các phương pháp điều trị mới được phát triển để loại trừ một cách đặc hiệu LSC.

Sự biểu hiện quá mức của CD123 đã được báo cáo trên tế bào non đầu dòng AML và trên AML- LSC $CD34^+/CD38^-$ tương quan với tế bào tạo máu bình thường.

Do đó CD123 cung cấp đích trị liệu quan trong để điều trị ung thư, cụ thể là để điều trị ung thư ở bệnh nhân có tiên lượng kém.

Các tác giả sáng chế đã thành công trong việc tạo ra, sàng lọc và chọn lọc kháng thể kháng-CD123 chuột và chuột cống đặc hiệu thể hiện ái lực cao đối với cả hai protein

CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis*, và mà không phản ứng chéo một cách đáng kể với các protein CSF2RA và IL5RA ở người, và với protein CD3 *ở Macaca fascicularis*.

Các tác giả sáng chế đã xác định trình tự của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi của kháng thể đơn dòng này, cái gọi là " kháng thể kháng-CD123 3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3".

Kháng thể kháng-CD123 gọi là "3E3-D3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPGLVQPSQTLSLTCTVS**GFSLTTYD**VHWVRQPPGKGLEWMGR**IQN GGIT**DYNSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFC**AKTGSYFYAFDH** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 226, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 227, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 228, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 229, hoặc

miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPGLVQPSQTLSLTCTVS**GFSLTTYD**VHWVRQPPGKGLEWMGR**IQN AGIT**DYNSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFC**AKTGSYFYAFDH** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 277, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 227, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO:353, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 229, hoặc

miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPGLVQPSQTLSLTCTVS**GFSLTTYD**VHWVRQPPGKGLEWMGR**IQD GGIT**DYNSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFC**AKTGSYFYAFDH** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 278, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 227, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 279, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 229, và- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự QFVLTQPNSVSTNLGSTVKLSCKRN**TGNIGSNY**VNWYQQHEGRSPTTMIY**RDD**K RPDGVPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFC**QSYSSGINII**FGGGTKLTVL

(SEQ ID NO: 230, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 231, CDR2-L có chứa trình tự 'RDD', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 232.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5" có chứa:

-miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAF**GYTFTDHI**IHWVKQSHGKSLEWIGY**INPY SGGT**NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSEDSAICYC**ALNYGSYYAMDA** WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 198, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPASLSASLGQTVTIECRPS**EDIYSN**LAWFQQKPGSSPQLLIY**DAN**NLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDVASYFC**QQYNKYPYT**FGTGTKLELK (SEQ ID NO: 202, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 203, CDR2-L có chứa trình tự 'DAN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 204.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2B8-F3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFTFSDYN**MAWVRQAPKKGLEWVAT**ILY DGGRT**YYRGSVKGRFTISRDNAKSTLYLRMDSLRSEDTATYYC**ATHSRGTDYF DY**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 205, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 206, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 207, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 208 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự EIVLTQSPTSMTASPGEQVTITCRAS**SSINY**MHWYQQKPGASPRPWIY**ETS**KLASG VPDRFSGSASGTSYSLTINNMEAEDAATYYC**QQWNYPSWT**FGGGTKLELK (SEQ ID NO: 209, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình

tự SEQ ID NO: 210, CDR2-L có chứa trình tự 'ETS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 211.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2F8-D6" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVS**GFSLTSYG**VSWVRQPPGKGLEWIAT**ISSAG ST**YYDLVLKSRLSITRDTSKSQVFLKVHSLQTEDTAIYLC**ARDAPVFNYGSYNA MDS**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 212, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 213, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 214, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 215 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPSFLSATVGDRVTINCKAS**QNINKY**LNWYQQKLGEAPKRLIY**NTN**SLQ TGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFC**LQHKSGLT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 216, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 217, CDR2-L có chứa trình tự 'NTN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 218.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3B10-E6" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQQSGPELRRPGSSVRLSCKAS**GYRIKDFL**IHWIKNRPEHGLEWIGW**IDPED GET**KYAQKFQTKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATYFC**ARWGDVYYGLM RGHVMDA**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 219, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 220, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 221, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 222 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DVLMTQTPVSLPVSLGGQVSISCRSS**QSLVHSDGDTY**LHWYLQKPGQSPQLLIY**R VS**NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGLYYC**LQTTHFPPWT**FGGGTKL EMK (SEQ ID NO: 223, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa

CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 224, CDR2-L có chứa trình tự 'RVS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 225.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "5A5-B4" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QIQIVQSGSDVTSTCNGCGTCYFS**GFSLSTTGIC**VSWIRQPSGKGQEWLAD**FCW DDGK**GYNPSLKNRLSISKDTSNNQVFLKITSVDTADTATYYC**ARRRVYYGIYFD Y**WGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 233, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 234, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 235, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 236 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIVMTQSPALAVSPGERVSISCRAS**NSVSTR**MHWYQQKPGQQPKLLIY**GAS**NLES GVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDIATYFC**QQSWNDPLT**FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 237, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 238, CDR2-L có chứa trình tự 'GAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 239.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6B10-E4" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAAS**GFTFSHYN**MAWVRQAPKKGLEWVAT**ITY DDHST**YYRDSVKGRFTISRDTAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYC**ARLVNYAFAY** WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 240, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 241, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 242, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 243 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKAS**QTVGNN**IAWYQQKPGLSPQLLID**YAS**NR YTGVPNRFTGGGYGTDFILTINSVQAEDAAFYYC**QRMYNSPT**FGGGTKLELK (SEQ ID NO: 244, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có

trình tự SEQ ID NO: 245, CDR2-L có chứa trình tự 'YAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 246.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVKLQESGPSLVQPSETLSLTCTVS**GFSLTSYS**VHWVRQHSGKSLEWMGR**MWN DGDT**SYNSAFTSRLSISRDTSKGQVFLKMNSLQTEDTGTYYC**ARGHRTPFDY**WG QGVMVTVSS (SEQ ID NO: 247, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 248, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 249, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 250 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSS**QSFLSSGDERNY**VAWYQHKPGQSPKLLIY **WAS**TRHSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYC**QQYYDTPLT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 251, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 252, CDR2-L có chứa trình tự 'WAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6D6-B8" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAS**AYTFTDNI**IHWVKQSHGKSLDWIGY**INPY SGGT**NYNGWFRSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSDDSAIYYC**ALNYGSYYAMD A**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 254, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 255, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPASLSASLGETVTIDCRPS**EDIFNN**LAWYQQKPGNSPQLLIY**DAN**SLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLMIIRLQSEDVASYFC**HQYNIYPYT**FGAGTKLELK (SEQ ID NO: 256, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình

tự SEQ ID NO: 257, CDR2-L có chứa trình tự 'DAN', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "8B11-B7" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPTLVNPGDSVKMSCKAS**GYTFTDHI**IHWVKQSHGKSLEWIGY**INPY SGGA**NYNGKFKSKATLTIDKSSSTAYMEFSRLTSGDSAIYYC**ALNYGSYYAMDA** WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 259, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 260, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRTS**KDIYSN**LAWFQQEPGNSPQLLIY**DAS**NLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLQINNLQSEDVASYFC**HQYNNYPYT**FGTGTKLELK (SEQ ID NO: 261, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 262, CDR2-L có chứa trình tự 'DAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 263.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9B8-G6" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVKLQESGPSLVQSSQTLSLTCTVS**GFSLTSYH**IHWVRQPPGKGLEWMGV**MWS DGDT**SYSSALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYC**ARGDYSSYIYLWF AY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 264, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 267 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSS**QSFLSSGDERNY**VAWYQHKPGQSPKLLIY **WAS**TRHSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYC**QQYYDTPLT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 251, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-

L có trình tự SEQ ID NO: 252, CDR2-L có chứa trình tự 'WAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9D7-C8" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVKLQESGPSLVQSSQTLSLTCTVS**GFSLTSYH**IHWVRQTPGKGLEWMGV**MWS DGDT**SYNSALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYC**ARGYYSSYLYLW FAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 268, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 269 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIVMTQSPSSLAVSEGETVTINCKSS**QSFLSSGDGKNY**VAWYQYKPGQSPKLLIY **WAS**TRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISTVQAEDLAIYYC**QQYYDTPLT**FGSGTKL EIK (SEQ ID NO: 270, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 271, CDR2-L có chứa trình tự 'WAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253.

Cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9F6-G3" có chứa:

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAS**GYTFTDYI**IHWVKQSHGKSLEWIGY**INPY SDGT**NYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMEFSRLTSEDSAIYFC**ALNYGSYYAMDA** WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 272, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 273, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 274, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 và

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRPS**EDIHSN**VAWYQQKPGNSPQLLIY**DAS**NLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDVASYFC**HQYNIYPYT**FGSGTKLELK (SEQ ID NO: 275, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình

tự SEQ ID NO: 276, CDR2-L có chứa trình tự 'DAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258.

Theo một khía cạnh của sáng chế, kháng thể kháng-CD123 liên kết với CD123 ở người. Theo phương án khác, kháng thể kháng-CD123 còn liên kết với CD123 *ở Macaca fascicularis*. Cụ thể là, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế liên kết với miền ngoại bào của CD123 ở người, hoặc cả hai, CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis* . Cụ thể hơn, kháng thể kháng-CD123 liên kết với gốc ngoại vi của CD123, ví dụ, với các axit amin ở các vị trí 19 đến 49 của CD123 ở người có trình tự axit amin SEQ ID NO: 194. Kháng thể kháng-CD123 liên kết với CD123, bất kể được biểu hiện ở dạng được phân lập, hoặc có mặt trong miền ngoại bào hòa tan hoặc CD123 neo trong màng nguyên chiều dài như có mặt trong tế bào biểu hiện CD123 chẳng hạn như tế bào AML hoặc tế bào được chuyển nạp CD123. Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế đặc hiệu với tế bào mà biểu hiện protein CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis* trên bề mặt của chúng, ví dụ tế bào ung thư biểu hiện CD123.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế có tỉ lệ của ái lực đối với CD123 *ở Macaca fascicularis* trên ái lực đối với CD123 ở người (KD (*ở Macaca fascicularis*)/KD (người) mà ≤10, cụ thể là ≤6, ≤5, ≤4, ≤3, ≤2, ≤1 hoặc ≤0,5. Do đó, polypeptit theo sáng chế có thể được sử dụng trong các nghiên cứu về khả năng gây độc được thực hiện ở khỉ biên dạng gây độc quan sát được ở khỉ tương quan với tác dụng phụ tiềm năng đoán trước được ở người.

Cụ thể là, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế không liên kết với, hoặc không phản ứng chéo một cách đáng kể với các protein CSF2RA và IL5RA.

Cụ thể là, kháng thể không liên kết với, hoặc không phản ứng chéo một cách đáng kể với miền ngoại bào của các protein CSF2RA và IL5RA ở người và *ở Macaca fascicularis* nêu trên.

Ngoài ra, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế có ái lực (KD) đối với CD123 ở người hoặc CD123 *ở Macaca fascicularis*, hoặc cả hai, bằng ≤50nM, ≤40nM, ≤30nM

chẳng hạn ≤ 20nM, ≤ 15nM, ≤ 10nM, ≤ 8nM, ≤ 6nM, ≤ 4nM, ≤2nM, ≤1nM hoặc ≤0,5 nM, chẳng hạn ái lực bằng từ 0,1 nM đến 20 nM, ví dụ từ 0,1 nM đến 10 nM, cụ thể là từ 0,1 nM đến 2 nM, hoặc từ 0,1 nM đến 1 nM.

Trong một ví dụ, ái lực đối với CD3 ở người hoặc đối với CD3 *ở Macaca fascicularis* được xác định dưới dạng giá trị KD bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt bằng cách sử dụng protein CD123 tái tổ hợp từ người và *Macaca fascicularis* làm kháng nguyên bắt giữ, ví dụ với protein dung hợp CD123-Fc ở người và *ở Macaca fascicularis*.

Để làm kháng nguyên có thể sử dụng ví dụ miền ngoại bào CD123 ở người hoặc *ở Macaca fascicularis* bao gồm trình tự tín hiệu tương ứng với trình tự axit amin từ vị trí M1 đến R305 của protein kiểu dại (SEQ ID NO : 194 (người), SEQ ID NO : 195 (*ở Macaca fascicularis*)). Trình tự axit amin thu được đối với protein CD123 trưởng thành ở người hoặc *ở Macaca fascicularis* lần lượt được liệt kê dưới dạng SEQ ID NO: 196 và SEQ ID NO: 197. Các phép đo Biacore là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Trong ví dụ này phép đo Biacore có thể được thực hiện như được mô tả trong phần "kháng thể kháng CD3" ở trên.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cũng có thể có hằng số ái lực biểu kiến (KD biểu kiến), như, ví dụ, được xác định bằng phân tích FACS trên tế bào biểu hiện CD123 chẳng hạn như tế bào HEK293 được chuyển nạp CD123 bằng cách sử dụng kháng thể kháng-CD123 không được tinh chế trong dịch nổi bề mặt tế bào lai, mà ≤20nM, chẳng hạn ≤15nM, ≤10nM, ≤6nM, ≤5nM, ≤4nM, ≤3nM, ≤2nM hoặc ≤1nM. Thông thường, KD biểu kiến nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 nM, cụ thể là từ 0,1 đến 10 nM, ví dụ từ 0,1 đến 5nM.

Sự sắp xếp thẳng hàng của các trình tự của các vùng VH và VL của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3".. Sự so sánh của các trình tự CDR-H và CDR-L nhằm chỉ ra rằng, về mặt cấu trúc, kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7" và "9F6-G3", một mặt, và kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4", 9B8-G6", "9D7-C8", mặt khác, có liên quan chặt chẽ, các

kháng thể này gần như chắc chắn liên kết với cùng epitop. Sự sắp xếp thẳng hàng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7" và "9F6-G3" và kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4", 9B8-G6", "9D7-C8" lần lượt được thể hiện trên Hình 3 và Hình 4. Sự so sánh của các trình tự CDR-H và CDR-L xác định thêm các vị trí CDR mà được bảo toàn nghiêm ngặt giữa hai nhóm kháng thể và mà do đó có vẻ quan trọng đối với tính đặc hiệu, trong khi các vị trí khác có thể hỗ trợ đột biến thế.

Theo đó, kháng thể theo sáng chế có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có chứa trình tự X_1YTFTDX_2I (SEQ ID NO: 336) trong đó X_1 là G hoặc A và X_2 là H, Y hoặc N, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR2-H có chứa trình tự INPYSX_1GX_2 (SEQ ID NO: 337) trong đó X_1 là G hoặc D và X_2 là T hoặc A, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR3-H có chứa trình tự ALNYGSYYAMDA (SEQ ID NO 201), và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có chứa trình tự X_1DIX_2X_3N (SEQ ID NO: 338) trong đó X_1 là E hoặc K, X_2 là F, H hoặc Y và X_3 là N hoặc S, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR2-L có chứa trình tự 'DAN' hoặc 'DAS'; và

CDR3-L có chứa trình tự X_1QYNX_2YPYT (SEQ ID NO: 339) trong đó X_1 là H hoặc Q và X_2 là I, K hoặc N, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có chứa trình tự GFSLTSYX_1 (SEQ ID NO: 340) trong đó X_1 là H hoặc S; và

CDR2-H có chứa trình tự MWX_1DGDT (SEQ ID NO: 341) trong đó X_1 là S hoặc N; và

CDR3-H có chứa trình tự ARG$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9FX_{10}$Y (SEQ ID NO: 342) trong đó X_1 là D, Y hoặc H, X_2 là Y hoặc R, X_3 là S hoặc T, X_4 là S hoặc P, X_5 là Y hoặc không có axit amin, X_6 là L, I hoặc không có axit amin, X_7 là Y hoặc không có axit amin,

X_8 là L hoặc không có axit amin, X_9 là W hoặc không có axit amin, X_{10} là hoặc D, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có chứa trình tự QSFLSSGDX$_1$X$_2$NY (SEQ ID NO: 343) trong đó X_1 là E hoặc G và X_2 là R hoặc K, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; và

CDR2-L có chứa trình tự 'WAS'; và

CDR3-L có chứa trình tự QQYYDTPLT (SEQ ID NO: 253).

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế có chứa trình tự CDR của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của một trong số 13 cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3" liệt kê ở trên.

Do đó, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng-CD123, mà có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 227 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 227 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 228 hoặc SEQ ID NO: 353 hoặc SEQ ID NO: 279 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 228 hoặc SEQ ID NO: 353 hoặc SEQ ID NO: 279 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 229 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 229 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 231 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 231 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'RDD' hoặc trình tự khác với 'RDD' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 232 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 232 bởi sự thế một axit amin; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 199 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 200 bởi sự thế một hoặc nhiều axit

amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 201 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 203 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 203 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'DAN' hoặc trình tự khác với 'DAN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 204 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 204 bởi sự thế một axit amin; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 206 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 206 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 207 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 207 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 208 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 208 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 210 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 210 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'ETS' hoặc trình tự khác với 'ETS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 211 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 211 bởi sự thế một axit amin; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 213 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 213 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 214 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 214 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 215 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 215 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 217 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 217 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'NTN' hoặc trình tự khác với 'NTN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 218 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 218 bởi sự thế một axit amin; hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 220 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 220 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 221 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 221 bởi sự thế một hoặc nhiều axit

amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 222 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 222 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 224 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 224 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'RVS' hoặc trình tự khác với 'RVS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 225 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 225 bởi sự thế một axit amin; hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 234 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 234 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 235 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 235 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 236 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 236 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 238 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 238 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'GAS' hoặc trình tự khác với 'GAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 239 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 239 bởi sự thế một axit amin; hoặc

g) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 241 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 241 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 242 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 242 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 243 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 243 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 245 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 245 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'YAS' hoặc trình tự khác với 'YAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 246 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 246 bởi sự thế một axit amin; hoặc

h) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 248 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 248 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 249 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 249 bởi sự thế một hoặc nhiều axit

amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 250 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 250 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 252 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 252 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'WAS' hoặc trình tự khác với 'WAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 253 bởi sự thế một axit amin; hoặc

i) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 255 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 255 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 200 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 201 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 257 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 257 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'DAN' hoặc trình tự khác với 'DAN' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 258 bởi sự thế một axit amin; hoặc

j) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 199 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 260 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 260 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 201 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 262 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 262 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'DAS' hoặc trình tự khác với 'DAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 263 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 263 bởi sự thế một axit amin; hoặc

k) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 265 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 266 bởi sự thế một hoặc nhiều axit

amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 267 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 267 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 252 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 252 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'WAS' hoặc trình tự khác với 'WAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 253 bởi sự thế một axit amin; hoặc

l) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 265 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 266 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 269 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 269 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 271 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 271 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'WAS' hoặc trình tự khác với 'WAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 253 bởi sự thế một axit amin; hoặc

m) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 273 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 273 bởi sự thế một axit amin; CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 274 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 274 bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin; CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 201 bởi sự thế một axit amin; và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 276 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 276 bởi sự thế một axit amin; CDR2-L có trình tự 'DAS' hoặc trình tự khác với 'DAS' bởi sự thế một axit amin và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258 hoặc trình tự khác với SEQ ID NO: 258 bởi sự thế một axit amin.

Một hoặc nhiều axit amin cụ thể có thể được thay đổi bằng cách thế, cụ thể là bằng cách thế bảo toàn, trong một hoặc nhiều của trình tự CDR ở trên. Sự thay đổi này có thể

được dự định ví dụ để loại bỏ vị trí glycosyl hóa hoặc vị trí khử amit, có liên quan đến sự làm cho giống người của kháng thể.

Dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng của các trình tự của các vùng VH và VL của kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" các đột biến thế axit amin khác nhau được xác định. Do đó, theo một phương án, axit amin có thể được thế:

- trong CDR1-H ở một hoặc nhiều vị trí 1 và 7, chẳng hạn ở vị trí 7 của CDR1-H có trình tự GYTFTDHI (SEQ ID NO:199) hoặc GYTFTDYI (SEQ ID NO:273) chẳng hạn ở các vị trí 1 và 5 của CDR1-H có trình tự AYTFTDNI (SEQ ID NO: 255); và/hoặc

- trong CDR2-H, ở một hoặc nhiều vị trí 6 và 8, chẳng hạn ở các vị trí 6 và/hoặc 8 của CDR2-H có trình tự INPYSGGT (SEQ ID NO: 200) hoặc INPYSDGT (SEQ ID NO: 274) hoặc INPYSGGA (SEQ ID NO : 260); và/hoặc

- trong CDR1-L, ở một hoặc nhiều vị trí 1, 4 và 5, ví dụ ở vị trí 1 hoặc 1, 4 và 5 của CDR1-L có trình tự KDIYSN (SEQ ID NO : 262) hoặc EDIFNN (SEQ ID NO: 257); và/hoặc

- trong CDR2-L, ở các vị trí 3 có trình tự 'DAN' hoặc 'DAS'; và/hoặc

- trong CDR3-L, ở một hoặc nhiều vị trí 1 và 5, chẳng hạn ở vị trí 1 và/hoặc 5 của CDR3-L có trình tự HQYNIYPYT (SEQ ID NO: 258) hoặc QQYNKYPYT (SEQ ID NO: 204) hoặc HQYNNYPYT (SEQ ID NO : 263).

Theo phương án khác, axit amin được thế:

- trong CDR1-H ở vị trí 8, chẳng hạn ở vị trí 8 của CDR1-H có trình tự GFSLTSYH (SEQ ID NO:265) hoặc GFSLTSYS (SEQ ID NO: 248); và/hoặc

- trong CDR2-H ở các vị trí 3, chẳng hạn ở các vị trí 3 của CDR2-H có trình tự MWSDGD (SEQ ID NO: 265) hoặc MWNDGD (SEQ ID NO: 248); và/hoặc

- trong CDR3-H ở các vị trí 4 và 9, chẳng hạn ở các vị trí 4 và 9 của CDR3-H có trình tự ARGDYSSYIYLWFAY (SEQ ID NO : 267) hoặc ARGYYSSYLYLWFAY(SEQ ID NO : 269); và/hoặc

- trong CDR1-L, ở một hoặc nhiều vị trí 9 và 10, ví dụ ở vị trí 9 và 10 của CDR1-L có trình tự QSFLSSGDERNY (SEQ ID NO: 252) hoặc QSFLSSGDGKNY (SEQ ID NO: 271).

Theo một phương án, kháng thể có chứa

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 227, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO:353, SEQ ID NO:279, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 229, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 231, CDR2-L có trình tự 'RDD' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 232; hoặc

n) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 203, CDR2-L có trình tự 'DAN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 204; hoặc

o) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 206, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 207, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 208, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 210, CDR2-L có trình tự 'ETS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 211; hoặc

p) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 213, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 214, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 215, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 217, CDR2-L có trình tự 'NTN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 218; hoặc

q) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 220, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 221, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 222, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 224, CDR2-L có trình tự 'RVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 225; hoặc

r) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 234, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 235, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 236, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 238, CDR2-L có trình tự 'GAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 239; hoặc

s) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 241, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 242, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 243, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 245, CDR2-L có trình tự 'YAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 246; hoặc

t) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 248, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 249, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 250, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 252, CDR2-L có trình tự 'WAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253; hoặc

u) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 255, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 200, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 257, CDR2-L có trình tự 'DAN' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258; hoặc

v) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 199, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 260, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 262, CDR2-L có trình tự 'DAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 263; hoặc

w) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 267, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 252, CDR2-L có trình tự 'WAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253; hoặc

x) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 265, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 266, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 269, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 271, CDR2-L có trình tự 'WAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 253; hoặc

y) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 273, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 274, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 201, và

miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 276, CDR2-L có trình tự 'DAS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 258.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cụ thể là kháng thể thông thường, cụ thể là kháng thể đơn dòng thông thường, hoặc mảnh kháng thể, kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cụ thể là có chứa hoặc gồm có IgG, hoặc mảnh của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng-CD123 như xác định ở trên còn chứa ít nhất là miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ của một trong số các cái gọi là kháng thể kháng-CD123 liệt kê ở trên.

Do đó, sáng chế đề cập cụ thể đến kháng thể kháng-CD123, mà có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 226 hoặc SEQ ID NO: 277 hoặc SEQ ID NO: 278 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 230, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 198 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 202, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 205 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 209, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 212 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 216, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 219 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 223, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 233 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 237, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

g) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 240 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 244, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

h) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 247 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 251, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

i) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 254 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 256, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

j) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 259 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 261, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

k) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 264 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 251, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

l) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 268 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 270, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

m) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 272 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 275, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó.

Chẳng hạn, trình tự của miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự tham chiếu SEQ ID NO: 226, 277, 278, 230, 198, 202, 205, 209, 212, 216, 219, 223, 233, 237, 240, 244, 247, 251, 254, 256, 259, 261, 264, 251, 268, 270, 272 hoặc 275, khi thích hợp, bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin, cụ thể là bởi sự thế một hoặc nhiều axit amin bảo toàn và/hoặc đột biến thế bằng các gốc chính tắc. Cụ thể là, trình tự của miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể khác với trình tự tham chiếu SEQ ID NO: 226, 277, 278, 230, 198, 202, 205, 209, 212, 216, 219, 223, 233, 237, 240, 244, 247, 251, 254, 256, 259, 261, 264, 251, 268, 270, 272 hoặc 275 chỉ bởi (các) đột biến thế axit amin bảo toàn.

Sự thay đổi trình tự khi so với trình tự SEQ ID NO: 226, 277, 278, 230, 198, 202, 205, 209, 212, 216, 219, 223, 233, 237, 240, 244, 247, 251, 254, 256, 259, 261, 264, 251, 268, 270, 272 hoặc 275 cụ thể là sẽ có mặt về cơ bản là ở một hoặc nhiều vùng khung, FR1-L, FR2-L, FR3-L, FR4-L và/hoặc FR1-H, FR2-H, FR3-H, FR4-H.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế và mảnh của chúng lần lượt là, kháng thể chuột và mảnh của kháng thể chuột.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cũng có thể là kháng thể khảm, và cụ thể là kháng thể chuột/người, ví dụ kháng thể có chứa miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ở chuột và miền CH và miền CL từ kháng thể người. Polypeptit có thể là mảnh của

kháng thể này. Kháng thể kháng-CD123 cũng có thể là kháng thể được làm cho giống người hoặc mảnh của kháng thể được làm cho giống người thu được bằng cách ghép CDR hoặc bằng phương pháp 4D (US20110027266).

Theo đó, theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế là kháng thể được làm cho giống người có chứa :

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 301 và SEQ ID NO: 302; và

b) miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 304 và SEQ ID NO: 305.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế có chứa ba trình tự CDR hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, hoặc sáu trình tự CDR hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một trong số các cái gọi là kháng thể kháng-CD123 liệt kê ở trên.

Sáng chế còn đề cập đến mảnh của kháng thể kháng-CD123 được làm cho giống người như xác định ở trên. Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 được làm cho giống người được mô tả ở trên là kháng thể khảm.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cũng có thể là kháng thể miền đơn hoặc mảnh của chúng. Cụ thể là, kháng thể miền đơn mảnh có thể có chứa chuỗi nặng biến đổi (VHH) mà có chứa CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của một trong số các kháng thể được mô tả ở trên. Kháng thể CD123 cũng có thể là kháng thể chuỗi nặng, tức là kháng thể không có chuỗi nhẹ, mà có thể chứa hoặc không chứa miền CH1.

Kháng thể miền đơn hoặc mảnh của chúng cũng có thể có chứa vùng khung của kháng thể miền đơn lạc đà, và tùy ý miền không đổi của kháng thể miền đơn lạc đà.

Kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế cũng có thể là mảnh kháng thể, cụ thể là mảnh kháng thể được làm cho giống người, được chọn từ nhóm gồm có Fv, Fab, F(ab')2, Fab', dsFv, (dsFv)2, scFv, sc(Fv)2, và mảnh kháng thể hóa trị hai đặc hiệu kép (diabody).

Kháng thể CD123 cũng có thể là kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu tạo thành từ ít nhất là một mảnh kháng thể hoặc ít nhất là một miền biến đổi của kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế. Kháng thể đa đặc hiệu là phức hợp protein đa hóa trị như được mô tả chẳng hạn trong EP 2 050 764 A1 hoặc US 2005/0003403 A1.

Kháng thể CD123 đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu theo sáng chế có thể có tính đặc hiệu đối với (a) miền ngoại bào của CD123 ở người hoặc ở người và *ở Macaca fascicularis* được hướng đích bởi một trong số các khng thể kháng-CD123 được mô tả ở trên và (b) ít nhất là một kháng nguyên khác.

Theo phương án cụ thể, kháng nguyên khác là CD3 và theo đó kháng thể đặc hiệu kép thu được là kháng thể đặc hiệu kép CD3/CD123. Kháng thể đặc hiệu kép thông thường có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Kháng thể và mảnh của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng được phân lập (ví dụ, được tinh chế) từ hoặc được chứa trong vật truyền, chẳng hạn như túi màng hoặc lipit (ví dụ liposom).

Theo một phương án khác, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế được dùng để điều chế protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế còn được xác định trong phần" protein liên kết giống như kháng thể".

Sự kết hợp bất kỳ của các phương án trên tạo thành một phần của sáng chế.

Protein liên kết giống như kháng thể

Các tác giả sáng chế đã tạo ra một vài protein liên kết giống như kháng thể gọi là "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" "hz20G6x7G3-TL4" và protein liên kết giống như kháng thể "hz20G6xhz7G3", trong đó thuật ngữ "hz" chỉ kháng thể được làm cho giống người. Các protein liên kết giống như kháng thể này có thiết kế CODV, cụ thể là thiết kế CODV-Fab hoặc CODV-Ig.

"Định dạng CODV" trong ngữ cảnh của sáng chế này dùng để chỉ cấu hình biến đổi kép giao nhau (CODV) của kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đa đặc hiệu. Định dạng CODV cho phép sự hoán đổi lẫn nhau của các miền biến đổi có giữ lại sự cuộn gập và ái lực liên kết nền tảng.

Định dạng CODV đã được mô tả trước đây trong đơn sáng chế quốc tế WO2012/135345. Theo đó, theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế là ở định dạng CODV như đã được mô tả trước đây trong đơn sáng chế quốc tế WO2012/135345, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể ở định dạng CODV-Fab. Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L [I]

và polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [II]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1} [II]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Việc bổ sung miền Fc vào protein liên kết giống như kháng thể trong CODV-Fab làm ổn định thêm protein liên kết giống như kháng thể. Chính xác hơn, việc bổ sung miền Fc vào polypeptit có công thức (II) của protein liên kết giống như kháng thể trong CODV-Fab làm tăng thời gian bán thải của protein liên kết giống như kháng thể và do đó làm cải thiện biên dạng dược động học của protein liên kết giống như kháng thể. Việc bổ sung một vùng Fc vào CODV-Fab dẫn đến sự đime hóa của polypeptit chứa miền Fc và protein liên kết giống như kháng thể thu được là protein liên kết giống như kháng thể ở định dạng CODV-Ig. Do đó sáng chế còn đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể ở định dạng CODV-Ig.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành bốn vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

$$V_{D1}\text{-}L_1\text{-}V_{D2}\text{-}L_2\text{-}C_L \qquad [I]$$

và hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c [III]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

F_c là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức III tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Ở định dạng CODV-Ig này, hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III] làm đime hóa thông qua các miền F_c của chúng.

Theo phương án khác, miền F_c thứ nhất được bổ sung vào polypeptit có công thức [II] của protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab, và miền F_c thứ hai (được gọi là F_{c2}) được bổ sung vào polypeptit có công thức [I] của protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab. Ngoài ra, trong cùng phương án cầu nối L_5 có mặt ở giữa C_L và miền F_{c2} của chuỗi polypeptit có công thức [I] dẫn đến chuỗi polypeptit có công thức [IV].

Theo đó, sáng chế còn đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó một chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [IV]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L-L_5-F_{c2} [IV]

và một chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c [III]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

F_c là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

F_{c2} là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, L_4 và L_5 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức [IV] và polypeptit có công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Định dạng CODV này, trong đó chuỗi polypeptit được thể hiện bằng công thức [III] và [IV] làm đime hóa thông qua các vùng F_{c2} và F_c tương ứng của chúng, ở đây gọi là CODV-Fab-TL.

Theo phương án khác của CODV-Fab, miền F_c thứ nhất được bổ sung vào chuỗi polypeptit được thể hiện bởi công thức [II] (dẫn đến công thức [III]), và protein liên kết giống như kháng thể có chứa chuỗi polypeptit thứ ba có chứa, hoặc gồm có miền F_c thứ hai (được gọi là F_{c3}).

Sáng chế còn đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể mà có chứa ba chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó

polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L [I]

polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c [III]

polypeptit thứ ba F_{c3} (còn được gọi là mỏm cụt Fc") mà là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

trong đó

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

F_c là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức [I] và polypeptit có công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng;

và trong đó polypeptit có công thức [III] tạo đime khác loại với polypeptit thứ ba thông qua miền F_c của nó.

Theo đó, theo phương án này, cái gọi là "mỏm cụt Fc" (F_{c3}) tạo đime khác loại với vùng Fc của polypeptit theo công thức III. Định dạng CODV này trong bản mô tả này

được gọi là CODV-Fab-OL. Cấu trúc này tránh được việc CODV-Fab tạo thành khối kết tụ.

Theo một phương án của CODV-Fab-OL, cả F_c và F_{c3} đều là biến thể globulin miễn dịch trong đó miền CH3 đã được cải biến: mỗi F_c và F_{c3} được thiết kế di truyền ở bề mặt chung CH3-CH3 để thúc đẩy sự tạo thành multime khác loại theo cái gọi là công nghệ "Ụ-trong-Lỗ" mà đã được mô tả đáng chú ý là trong các bằng sáng chế US5731168 và US8216805, và được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Theo đó, theo một phương án miền CH3 của một trong số F_c và F_{c3} chứa đột biến Y349C, T366S, L368A, và Y407V, trong khi miền CH3 của cái kia trong số F_c và F_{c3} chứa đột biến S354C và T366W (vị trí axit amin được chỉ ra bằng cách tham chiếu đến trình tự IgG1).

Ví dụ về các cặp F_c và F_{c3} thích hợp bao gồm cặp SEQ ID NO: 396 (F_c) và SEQ ID NO: 397 (F_{c3}), và cặp SEQ ID NO: 394 (F_c) và SEQ ID NO: 398 (F_{c3}).

Theo một phương án theo sáng chế, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD3 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD3» ở trên.

Theo phương án khác theo sáng chế, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD123 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD123» ở trên.

Theo một phương án theo sáng chế, cả V_{D1} và V_{D2} của polypeptit có công thức I hoặc công thức [IV] đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} của polypeptit II hoặc III đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc của chuỗi nhẹ. Sự hoán đổi lẫn nhau này còn được gọi là "khả năng tương hợp" và do đó xác định cấu hình biến đổi kép giao nhau (CODV) của protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Theo định nghĩa ở trên, V_{D1} và V_{D4} là các miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất và V_{D2} và V_{D3} là các miền biến đổi của chuỗi nặng

hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai, do đó V_{D1} và V_{D4} được xem như là các miền cùng nguồn cũng như là V_{D2} và V_{D3}.

Theo đó, thuật ngữ "giao nhau" dùng để chỉ sự sắp xếp thẳng hàng tương hợp của V_{D1} hoặc V_{D2} của polypeptit có công thức [I] hoặc công thức [IV] đối với các miền biến đổi cùng nguồn của nó V_{D4} hoặc V_{D3} của polypeptit có công thức [II] hoặc công thức [III].

Theo một phương án cụ thể, V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ và V_{D3} và V_{D4} là miền biến đổi chuỗi nặng.

Protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng miền hoặc trình tự thu được hoặc có nguồn gốc từ kháng thể của người hoặc không phải của người bất kỳ, bao gồm, ví dụ, kháng thể người, kháng thể chuột cống, hoặc kháng thể được làm cho giống người.

Theo một phương án, globulin miễn dịch là globulin miễn dịch IgG.

Theo đó, theo một phương án, C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch IgG. Theo phương án khác, C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch IgG.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng miền hoặc trình tự của kháng thể kháng-CD3 và kháng thể kháng-CD123 được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "cầu nối" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ một hoặc nhiều gốc axit amin xen giữa các miền globulin miễn dịch để tạo ra sự di động đủ cho các miền của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng để cuộn gập vào globulin miễn dịch vùng biến đổi kép giao nhau. Theo một số phương án, cầu nối gồm có 0 axit amin có nghĩa là không có cầu nối. Cầu nối được cài xen ở vùng chuyển tiếp giữa các miền biến đổi hoặc giữa các miền biến đổi và không đổi, lần lượt, ở cấp độ trình tự. Vùng chuyển tiếp giữa các miền có thể được xác định bởi vì kích thước xấp xỉ của miền globulin miễn dịch đã được biết rõ. Vị trí chính xác của vùng chuyển tiếp miền có thể được xác định bằng cách định vị sự kéo căng peptit mà không tạo thành các thành phần cấu trúc bậc hai chẳng hạn như tấm beta hoặc

xoắn alpha như được chứng minh bởi dữ liệu thí nghiệm hoặc như có thể giả thiết bằng các kỹ thuật tạo mô hình hoặc dự đoán cấu trúc bậc hai. Các cầu nối được mô tả trong ngữ cảnh của sáng chế là các cầu nối L_1, L_2, L_3, L_4 và L_5. L_1 nằm ở giữa miền V_{D1} đầu tận cùng N và miền V_{D2}; L_2 nằm ở giữa V_{D2} và miền C_L đầu tận cùng C. Các cầu nối L_3 và L_4 nằm trên polypeptit như được xác định theo công thức II hoặc III của protein giống kháng thể. Chính xác hơn, L_3 nằm ở giữa các miền V_{D3} và V_{D4} đầu tận cùng N và L_4 nằm ở giữa V_{D4} và miền C_{H1}-Fc đầu tận cùng C. L_5 nằm ở giữa C_L và F_{c2} đầu tận cùng N. Các cầu nối L_1, L_2, L_3, L_4 và L_5 là độc lập, nhưng theo một số phương án, chúng có cùng trình tự và/hoặc chiều dài.

Trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, chiều dài của L_3 bằng ít nhất hai lần chiều dài của L_1. Trong protein liên kết giống như kháng thể khác theo sáng chế, chiều dài của L_4 bằng ít nhất hai lần chiều dài của L_2. Trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, chiều dài của L_1 bằng ít nhất hai lần chiều dài của L_3. Trong protein liên kết giống như kháng thể khác theo sáng chế, chiều dài của L_2 bằng ít nhất hai lần chiều dài của L_4.

Theo một phương án, cầu nối L_1, L_2, L_3 và L_4 có chứa từ 0 đến 20 axit amin. Theo một phương án, L_5 có chứa từ 0 đến 10 axit amin.

trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, L_1 là từ 3 đến 12 các gốc axit amin có chiều dài, L_2 là từ 3 đến 14 gốc axit amin có chiều dài, L_3 có chiều dài là từ 1 đến 8 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 1 đến 3 gốc axit amin. Trong protein liên kết giống như kháng thể khác, L_1 có chiều dài là từ 5 đến 10 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là từ 5 đến 8 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là từ 1 đến 5 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 1 đến 2 gốc axit amin. Trong protein liên kết giống như kháng thể được ưu tiên, L_1 có chiều dài là 7 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là 5 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là 1 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là 2 gốc axit amin.

trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, L_1 là từ 1 đến 3 các gốc axit amin có chiều dài, L_2 là từ 1 đến 4 gốc axit amin có chiều dài, L_3 có chiều dài là từ 2 đến 15 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 2 đến 15 gốc axit amin. Trong

protein liên kết giống như kháng thể khác, Li có chiều dài là từ 1 đến 2 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là từ 1 đến 2 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là từ 4 đến 12 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 2 đến 12 gốc axit amin. Trong protein liên kết giống như kháng thể được ưu tiên, L_1 có chiều dài là 1 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là 2 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là 7 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là 5 gốc axit amin.

Trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, L_1, L_3, hoặc L_4 có thể là bằng không. Tuy nhiên, trong protein liên kết giống như kháng thể trong đó L_3, hoặc L_4 là bằng không, cầu nối vùng chuyển tiếp tương ứng giữa vùng biến đổi và vùng không đổi hoặc giữa miền biến đổi kép trên chuỗi kia không bằng không. Theo một số phương án, L_1 là bằng không và L_3 là 2 hoặc hơn 2 gốc axit amin, L_3 là bằng không và L_1 là bằng 1 hoặc nhiều gốc axit amin, hoặc L_4 là bằng 0 và L_2 là 3 hoặc hơn 3 gốc axit amin.

Trong một số protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, ít nhất là một trong số các cầu nối được chọn từ nhóm gồm có L_2, L_3, và L_4 chứa ít nhất là một gốc xystein.

Ví dụ về cầu nối thích hợp bao gồm gốc glyxin, treonin hoặc serin đơn lẻ; đipeptit chẳng hạn như peptit điglyxin, peptit histiđin-treonin hoặc đipeptit glyxin-serin; tripeptit có ba glyxin, tripeptit Thr-His-Thr, tripeptit Gly-Gly-Ser; peptit có bốn gốc glyxin; peptit có năm gốc glyxin; peptit có sáu gốc glyxin; peptit có bảy gốc glyxin; peptit có tám gốc glyxin. Dạng kết hợp khác của các gốc axit amin có thể được sử dụng chẳng hạn như peptit Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 354), peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 344), peptit Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 355), peptit Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 356), peptit Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 357), peptit Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 358), và peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 345). Cầu nối thích hợp khác bao gồm gốc Ser, và Val đơn lẻ; đipeptit Arg-Thr, Gin-Pro, Ser-Ser, Thr-Lys, và Ser-Leu; Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 359); Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 360); Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 361); Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 362); Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 363); Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro (SEQ ID

NO: 364); Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 365); Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 366); Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 367); Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 368); Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 369); Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 370); Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 371); Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 372); Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 373); Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 374); Thr-Val-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 346), Gln-Pro-Lys-Ala-Ala (SEQ ID NO: 347), Gln-Arg-Ile-Glu-Gly (SEQ ID NO: 348); Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 349), Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser (SEQ ID NO: 350), Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 307), Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 309), His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys (SEQ ID NO: 351), và Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 389). Các ví dụ liệt kê ở trên không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào, và cầu nối có chứa axit amin được chọn ngẫu nhiên được chọn từ nhóm gồm có valin, lơxin, isolơxin, serin, treonin, lysin, arginin, histiđin, aspartat, glutamat, asparagin, glutamin, glyxin, và prolin đã được thể hiện là thích hợp trong protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Độ tương đồng và trình tự của các gốc axit amin trong cầu nối có thể thay đổi tùy thuộc vào loại thành phần cấu trúc bậc hai cần đạt được trong cầu nối. Ví dụ, glyxin, serin, và alanin là tốt nhất cho cầu nối có độ linh hoạt lớn nhất. Một số dạng kết hợp của glyxin, prolin, treonin, và serin hữu dụng nếu cần cầu nối cứng hơn và được kéo dài hơn. Gốc axit amin bất kỳ có thể được xem xét làm cầu nối kết hợp với các gốc axit amin khác để tạo cấu trúc cầu nối peptit lớn hơn khi cần thiết tùy thuộc vào các tính chất mong muốn.

Theo một phương án, cầu nối L_1 có trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 307), cầu nối L_2 có trình tự Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 309), cầu nối L_3 có trình tự 'S' và cầu nối L_4 có trình tự 'RT'.

Theo phương án khác, trình tự của cầu nối L_1, L_2, L_3, và L_4 được chọn từ nhóm gồm có treonin; đipeptit chẳng hạn như peptit histiđin-treonin; tripeptit Thr-His-Thr, Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 359); Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 360); Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser (SEQ ID NO: 361); Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 362); Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro (SEQ ID NO: 363); Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro (SEQ ID NO: 364); Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 365); Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 366); Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 367); Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro (SEQ ID NO: 368); Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 369); Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly (SEQ ID NO: 370); Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 371); Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly (SEQ ID NO: 372); Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 373) và Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 374).Theo một phương án trình tự của cầu nối L_5 được chọn từ nhóm gồm có gốc serin đơn lẻ, đipeptit chẳng hạn như đipeptit glyxin-serin; tripeptit Gly-Gly-Ser, peptit Gly-Gly-Gly- Ser (SEQ ID NO: 354), peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 344), peptit Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 355), peptit Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 356), peptit Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 357), peptit Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 358),the peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 345), và peptit Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 389).

Thuật ngữ "miền Fc" như dùng trong bản mô tả này bao hàm Fc tự nhiên và biến thể Fc và các trình tự như xác định ở trên. Như với các phân tử biến thể Fc và Fc tự nhiên,

thuật ngữ "miền Fc" bao gồm các phân tử ở dạng monome hoặc multime, dù được phân giải từ kháng thể nguyên vẹn hoặc được sản xuất theo cách khác.

Thuật ngữ "Fc tự nhiên" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử có chứa trình tự của mảnh không liên kết kháng nguyên bắt nguồn từ sự phân giải của kháng thể hoặc được sản xuất theo cách khác, dù ở dạng monome hay multime, và có thể chứa vùng bản lề. Nguồn globulin miễn dịch ban đầu của Fc tự nhiên là, cụ thể là, có nguồn gốc từ người và có thể là globulin miễn dịch bất kỳ, mặc dù IgG1 và IgG2 được ưu tiên. Các phân tử Fc tự nhiên được tạo thành từ polypeptit dạng monome mà có thể được liên kết vào dạng đime hoặc multime bằng sự kết hợp cộng hóa trị (tức là, liên kết đisulfua) và không cộng hóa trị. Số lượng liên kết đisulfua liên phân tử giữa dưới đơn vị dạng monome của các phân tử Fc tự nhiên nằm trong khoảng từ 1 đến 4 tùy thuộc vào lớp (ví dụ, IgG, IgA, và IgE) hoặc lớp phụ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, và IgGA2). Một ví dụ của Fc tự nhiên là đime được liên kết đisulfua có nguồn gốc từ sự phân giải papain của IgG. Thuật ngữ "Fc tự nhiên" như dùng trong bản mô tả này là chung cho các dạng monome, đime, và multime.

Thuật ngữ "biến thể Fc" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử hoặc trình tự mà được cải biến từ Fc tự nhiên nhưng vẫn có chứa vị trí liên kết đối với thụ thể cứu vãn, FcRn (thụ thể Fc sơ sinh). Biến thể Fc ví dụ, và tương tác của chúng với thụ thể cứu vãn, đã được biết trong lĩnh vực. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" có thể bao gồm phân tử hoặc trình tự mà được làm cho giống người từ Fc tự nhiên không phải ở người. Ngoài ra, Fc tự nhiên có chứa vùng mà có thể được loại bỏ bởi vì chúng tạo ra đặc điểm cấu trúc hoặc hoạt tính sinh học không cần thiết đối với protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" có chứa phân tử hoặc trình tự mà thiếu một hoặc nhiều vị trí hoặc gốc Fc tự nhiên, hoặc trong đó một hoặc nhiều vị trí hoặc gốc Fc có được cải biến, mà ảnh hưởng hoặc tham gia vào: (1) sự tạo thành liên kết đisulfua, (2) sự không tương hợp với tế bào chủ được chọn, (3) sự không độ tương đồng mầm ở đầu tận cùng N khi biểu hiện trong tế bào chủ được chọn, (4) sự glycosyl hóa, (5) sự tương tác với bổ thể,

(6) liên kết với thụ thể Fc không phải là thụ thể cứu vãn, hoặc (7) sự gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC).

Theo một số phương án, khi protein liên kết giống như kháng thể chứa hai miền F_c, tức là trong CODV-Ig (F_c và F_{c2}), CODV-Fab-TL (hai miền F_c), và CODV-Fab-OL (F_c và F_{c3}), hai miền F_c này là của cùng phân lớp hoặc lớp phụ phân lớp globulin miễn dịch. Theo đó, theo một số phương án cả F_c và F_{c2} của CODV-Ig, hoặc cả hai miền F_c của CODV-Fab-TL, hoặc cả F_c và F_{c3} của CODV-Fab-OL đều thuộc lớp phụ IgG1, hoặc thuộc lớp phụ IgG2, hoặc thuộc lớp phụ IgG3, hoặc thuộc lớp phụ IgG4.

Tất cả các protein liên kết giống như kháng thể như được mô tả trong bản mô tả này không có chức năng tác động. Điều này có nghĩa là khi protein liên kết giống như kháng thể chứa một hoặc nhiều miền F_c (tức là F_c trong công thức [III], F_{c2} trong công thức [IV][và/hoặc F_{c3}) của lớp phụ IgG1, một hoặc nhiều miền F_c này của khung IgG1 chứa đột biến kép L234A và L235A (cái gọi là "đột biến LALA") mà phá hủy chức năng tác động Fc. Thể đột biến kép Fc L234A và L235A không liên kết FcγR hoặc C1q, và cả hai chức năng ADCC và CDC của miền Fc của lớp phụ IgG1 bị phá hủy (Hezareh, M. et al.,J Virol. 2001 Dec; 75(24): 12161-12168).

Trong một ví dụ, vùng F_c có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 394, hoặc SEQ ID NO: 396. Theo một phương án, vùng F_{C2} có chứa hai sự hoán đổi axit amin ở trong miền CH3 H435R và Y436F, như được mô tả trong Jendeberg, L. et al. (1997, J. Immunological Meth. 201: 25-34). Theo đó, theo một phương án vùng F_{C2} có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 327. Theo phương án khác, vùng F_{C2} có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 392.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK VSNRFSGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVDPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEI K**GQPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK

PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYP
YTFGGGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 306, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 9, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPS
NGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFA
YWGQGTLVTVSA**S**EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFTKAWMHWVRQS
PEKQLEWVAQIKDKSNSYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAI
YYCRGVYYALSPFDYWGQGVMVTVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 311, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 5, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x4E7" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLEHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQPLIYK
VSNRFSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGPGTKLEL
K**GQPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK
PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYP
YTFGGGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 314, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 21, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2}

có trình tự SEQ ID NO: 308, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPS NGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFA YWGQGTLVTVSA**S**EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQS PEKQLEWVAQIKDKSNNYATYYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLQMNSLREEDTAI YYCRYVHYGIGYAMDAWGQGTSVTVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 315, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 18, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x4B4" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQRPGQSPQVLIYK VSNRFSGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEI K**GQPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYP YTFGGGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 316, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 16, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPS NGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFA

YWGQGTLVTVSA**S**EVQLVETGGRLVQPGRSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQS
PEKQLEWVAQIKARSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAI
YYCRGTYYASKPFDYWGQGVMVTVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 317, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 12, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x18F5" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DVLMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHTNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYK
VSNRLSGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTHYPFTFGAGTKLEL
K**GQPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK
PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYP
YTFGGGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 318, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 26, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPS
NGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFA
YWGQGTLVTVSA**S**EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFTNAWMHWVRRS
PEKQLEWVAQIKDKSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAI
YYCRYVHYRFAYALDAWGRGTSVSVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 319, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm

và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 23, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTK LEIK**GQPKAAP**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNGNTYLSWYLQK PGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 320, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 143, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIK DKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALS PFDYWGQGTLVTVSS**S**EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWV KQSHGKSLEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSA VYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSA**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 321, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3xhz4B4" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin DVVMTQTPVSLSVSVGGRVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQKPGKSPKVLIYK VSNRFSGVSSRFTGSGSGTDFTLKISSVQPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEI K**GQPKAAP**DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYP YTFGGGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 322, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 158, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGDIIPS NGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCTRSHLLRASWFA YWGQGTLVTVSA**S**QVQLVETGGGLVKPGQSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQS PEKGLEWVAQIKARSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLTPEDTAI YYCRGTYYASKPFDYWGQGVMVTVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 323, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 171, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz4B4x3E3" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin QFVLTQPNSVSTNLGSTVKLSCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGRSPTTMIYRDDK RPDGVPDRFSGSIDRSSNSALLTINNVQTEDEADYFCQSYSSGINIIFGGGTKLTVL **GQPKAAP**DVVMTQTPVSLSVSVGGRVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQKPGK SPKVLIYKVSNRFSGVSSRFTGSGSGTDFTLKISSVQPDDLGVYYCGQGTQYPFTF

GSGTKLEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 324, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 230, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 158, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức II có trình tự axit amin QVQLVETGGGLVKPGQSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKGLEWVAQIKA RSNNYATYYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLTPEDTAIYYCRGTYYASKPF DYWGQGVMVTVSS**S**QVQLQESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTTYDVHWVRQP PGKGLEWMGRIQNGGITDYNSALKSRLIISRDTSKSQVFLKMNSVQTEDTAMYFC AKTGSYFYAFDHWGQGTLVTVSS**RT**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 325, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 171, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 226, L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" có chứa:

- một polypeptit có công thức [I] về cơ bản có chứa trình tự axit amin:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK PLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQ GTKLEIK**GGSGSSGSGG**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLS WYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCG QGTQYPFTFGSGTKVEIK**GGSGSSGSGG**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 388, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ

ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, và

- một polypeptit có công thức [II] về cơ bản có chứa trình tự axit amin

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWV AQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVY YALSPFDYWGQGTLVTVSS*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWA RQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYY CARSHLLRASWFAYWGQGTMVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKV (SEQ ID NO: 390) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383 (in nghiêng và được gạch chân), L_4 là 0 axit amin và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Trong một ví dụ, polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" và "hz20G6xhz7G3" còn chứa trình tự EPKSCDKTHTHHHHHH (SEQ ID NO: 352) tương ứng với trình tự bản lề và đuôi His được sử dụng, ví dụ, để tinh chế.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4" (còn được gọi là CODV-Fab-TL4 "hz20G6x7G3") có chứa:

- một polypeptit có công thức [IV] về cơ bản có chứa trình tự axit amin DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTK LEIK**GQPKAAP**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNGNTYLSWYLQK PGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK**TKGPS**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 326, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 308, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 143, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309, C_L có trình tự SEQ ID NO: 310 và F_{c2} (được gạch chân) có trình tự SEQ ID NO: 327, và

- một polypeptit có công thức [III] có trình tự axit amin QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIK DKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALS PFDYWGQGTLVTVSS**S**EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWV KQSHGKSLEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSA VYYCTRSHLLRASWFAYWGQGTLVTVSA**RT**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 328, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 có trình tự axit amin 'S', V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 312, L_4 có trình tự axit amin 'RT', và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 329, và F_c có trình tự SEQ ID NO: 330.

Trong protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL4 "hz20G6x7G3" ở trên, Fc có trình tự SEQ ID NO: 330 và F_{c2} có trình tự SEQ ID NO: 327 từ khung IgG4. Protein liên kết giống như kháng thể này ở định dạng CODV-Fab-TL và chứa hoặc gồm có một polypeptit có công thức III và một polypeptit có công thức IV.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3" có chứa:

- một polypeptit có công thức IV có trình tự axit amin

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK PLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQ GTKLEIK**GGSGSSGSGG**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLS WYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCG QGTQYPFTFGSGTKVEIK**GGSGSSGSGG**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 391, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, L_5 mà chứa 0 axit amin, và F_{c2} (được gạch chân) có trình tự SEQ ID NO: 392; và

- một polypeptit có công thức III có trình tự axit amin

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWV AQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVY YALSPFDYWGQGTLVTVSS*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWA RQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYY CARSHLLRASWFAYWGQGTMVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO : 393) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383 (in nghiêng), L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và và F_c (được gạch chân) có trình tự SEQ ID NO: 394.

Trong protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL1 "hz20G6x7G3" , Fc có trình tự SEQ ID NO: 394 và F_{c2} có trình tự SEQ ID NO: 392 từ khung IgG1. Protein liên kết giống như kháng thể này ở định dạng CODV-Fab-TL. Nó chứa hoặc gồm có một polypeptit có công thức IV và một polypeptit có công thức III.

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK PLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQ GTKLEIK**GGSGSSGSGG**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLS WYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCG QGTQYPFTFGSGTKVEIK**GGSGSSGSGG**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 388, cầu nối được chỉ ra bằng cách bôi đậm và gạch chân) có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310; và

- một polypeptit có công thức III có trình tự axit amin

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWV AQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVY YALSPFDYWGQGTLVTVSS*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWA RQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYY CARSHLLRASWFAYWGQGTMVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHN**RF**TQKSLSLSPG

(SEQ ID NO : 395) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383 (in nghiêng và được gạch chân), L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và F_c (được gạch chân) có trình tự SEQ ID NO: 396;

và trong đó cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3" còn chứa mỏm cụt Fc (F_{c3}) có trình tự axit amin:

GSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHN**HY**TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 397) và mà tạo đime khác loại với vùng Fc của polypeptit có công thức III.

Protein liên kết giống như kháng thể này ở định dạng CODV-Fab-OL, tức là nó chứa hoặc gồm có một polypeptit có công thức I, một polypeptit có công thức III, và một mỏm cụt Fc. Trình tự F_c và F_{c3}của nó đã được thiết kế theo công nghệ "Ụ-trong-Lỗ" và còn chứa đột biến kép L234A và L235A.

Trình tự F_c có trình tự SEQ ID NO: 396 đã được thiết kế để có chứa các gốc RF ở các vị trí 200-221 (bôi đậm ở trên), thay vì các gốc HY mà theo cách khác sẽ có mặt ở các vị trí này của vùng Fc. Đột biến HY > RF (tức là H435R và Y436F trong miền CH3 như được mô tả bởi Jendeberg, L. et al. 1997, J. Immunological Meth., 201: 25-34) có lợi thế nhằm mục đích tinh chế vì nó phá hủy liên kết với protein A. Trong trường hợp của CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3", mỏm cụt F_c có trình tự SEQ ID NO: 397 có chứa các gốc HY ở các vị trí 217-218 (bôi đậm ở trên).

Cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3" có chứa:

- một polypeptit có công thức I có trình tự axit amin

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPK PLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQ GTKLEIK**GGSGSSGSGG**DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLS WYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCG QGTQYPFTFGSGTKVEIK**GGSGSSGSGG**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 388) mà có chứa V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310;

- một polypeptit có công thức III có trình tự axit amin:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWV AQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVY YALSPFDYWGQGTLVTVSS*EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYYMKWA RQMPGKGLEWMGDIIPSSGATFYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYY CARSHLLRASWFAYWGQGTMVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN**HY**TQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 399) có chứa V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383 (in nghiêng và được gạch chân), L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và F_c (được gạch chân) có trình tự SEQ ID NO: 400;

- và trong đó cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3" còn chứa mỏm cụt Fc (F_{c3}) có trình tự axit amin:

GSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHN**RF**TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 398) mà tạo đime khác loại với vùng Fc của polypeptit có công thức III.

F_c có trình tự SEQ ID NO: 400 có chứa các gốc HY ở các vị trí 200-221 (bôi đậm ở trên) trong khi mỏm cụt F_c có trình tự SEQ ID NO: 398 có chứa các gốc RF ở các vị trí 217-218 (bôi đậm ở trên).

Protein liên kết giống như kháng thể này ở định dạng CODV-Fab-OL, tức là nó chứa hoặc gồm có một polypeptit có công thức I, một polypeptit có công thức III và một mỏm cụt Fc. Trình tự F_c và F_{c3} của nó đã được thiết kế theo công nghệ "Ụ-trong-Lỗ" và chứa đột biến kép L234A và L235A.

Theo một phương án, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD123 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3", hoặc dạng được làm cho giống người của chúng, hoặc kháng thể kháng-CD123 "7G3" được mô tả dưới đây, ví dụ kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3" hoặc "7G3", hoặc dạng được làm cho giống người của chúng.

Theo một phương án, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD3 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3",

"4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2", và "8H2", hoặc dạng được làm cho giống người của chúng, ví dụ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", và "hz20G6", chẳng hạn cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7".

Theo đó, V_{D1} và V_{D4}, hoặc V_{D2} và V_{D3} là các miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 7, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 20 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 22, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11; hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 24, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 19, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 25 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 27, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 28, và

trong đó V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng như xác định ở trên nếu V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ như xác định ở trên nếu V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng, hoặc

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng như xác định ở trên nếu V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ như xác định ở trên nếu V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Theo phương án khác, V_{D1} và V_{D4} hoặc V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 là kháng thể được làm cho giống người và có chứa:

a) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 138, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 143, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 171, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 158, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 176, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 164, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó; hoặc

trong đó V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng như xác định ở trên nếu V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ như xác định ở trên nếu V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng, hoặc

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng như xác định ở trên nếu V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ như xác định ở trên nếu V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Trong trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 176, hoặc SEQ ID NO: 164, trình tự

của 6 CDR không thay đổi so với 6 CDR có mặt trong trình tự tham chiếu SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 176, hoặc SEQ ID NO: 164.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế liên kết với CD3 ở người. Theo phương án khác, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế còn liên kết với CD3 *ở Macaca fascicularis*. Cụ thể là, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế liên kết với miền ngoại bào của CD3 ở người, hoặc của cả CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis* . Cụ thể hơn, kháng thể liên kết với CD3ε. Cụ thể hơn, protein liên kết giống như kháng thể liên kết với miền ngoại bào của CD3ε ở người hoặc ở người và *ở Macaca fascicularis* . Protein liên kết giống như kháng thể liên kết với CD3ε khi có mặt ở dạng phức hợp, chẳng hạn như phức hợp CD3ε/δ, hoặc khi có mặt dưới dạng protein đơn lẻ, bất kể được biểu hiện ở dạng được phân lập, hoặc có mặt trong miền ngoại bào hòa tan hoặc CD3ε neo trong màng nguyên chiều dài như có mặt trong ví dụ như tế bào T. Protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế đặc hiệu đối với protein CD3 ở người bề mặt, hoặc của cả protein CD3 ở người và *ở Macaca fascicularis*, cụ thể là đối với CD3ε.

Protein liên kết giống kháng thể theo sáng chế có tỉ lệ của ái lực đối với CD3 *ở Macaca fascicularis* trên ái lực đối với CD3 ở người (KD(*Macaca fascicularis*)/KD(người) mà ≤10, cụ thể là ≤6, ≤5, ≤4, ≤3, ≤2, ≤1 hoặc ≤0,5. Do đó, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong các nghiên cứu về khả năng gây độc được thực hiện ở khỉ biên dạng gây độc quan sát được ở khỉ tương quan với tác dụng phụ tiềm năng đoán trước được ở người.

Ngoài ra, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có ái lực (KD) đối với CD3 ở người hoặc CD3 *ở Macaca fascicularis*, hoặc cả hai, mà ≤50nM, ≤40nM, hoặc ≤30nM, chẳng hạn ≤ 20nM, ví dụ ái lực nằm trong khoảng từ 0,1 nM đến 30 nM, cụ thể là từ 0,4 nM đến 20 nM, hoặc từ 0,4 nM đến 15 nM.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có sự hoạt hóa tế bào T mà thấp hơn so với nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 18%, nhỏ hơn 16%, nhỏ hơn 14%, nhỏ hơn 12%, nhỏ hơn 10% trong sự vắng mặt của tế bào đích.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có sự hoạt hóa tế bào T mà cao hơn 55%, cao hơn 60%, cao hơn 62%, cao hơn 64%, cao hơn 66%, cao hơn 68%, cao hơn 70% trong sự có mặt của tế bào đích.

"Sự hoạt hóa tế bào T thấp" trong ngữ cảnh của protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế đề cập đến sự hoạt hóa tế bào T nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 18%, nhỏ hơn 16%, nhỏ hơn 14%, nhỏ hơn 12%, nhỏ hơn 10%.

"Tế bào đích" trong bản mô tả này dùng để chỉ tế bào mà biểu hiện kháng nguyên thứ hai, trong một ví dụ tế bào đích trong bản mô tả này dùng để chỉ tế bào biểu hiện CD123 chẳng hạn như tế bào THP-1.

"Sự hoạt hóa tế bào T cao" trong bản mô tả này dùng để chỉ sự hoạt hóa tế bào T cao hơn 50%, cao hơn 55%, cao hơn 60%, cao hơn 62%, cao hơn 64%, cao hơn 66%, cao hơn 68%, cao hơn 70%.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến protein liên kết giống như kháng thể có tính đặc hiệu sinh học và miễn dịch đối với ít nhất là một kháng nguyên đích khác.

Do đó, theo một khía cạnh của sáng chế, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế còn liên kết với ít nhất là một kháng nguyên đích khác. Theo đó, theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế là đặc hiệu kép và có khả năng liên kết hai đích hoặc epitop kháng nguyên khác nhau.

Theo đó, theo một phương án globulin miễn dịch thứ nhất là globulin miễn dịch định hướng chống lại ít nhất là một đích khác nếu globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD123 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD123» ở trên, hoặc globulin miễn dịch thứ hai là globulin miễn dịch định hướng chống lại ít nhất là một đích khác nếu globulin miễn dịch thứ nhất là một kháng thể kháng-CD123 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD123» ở trên.

Theo một phương án khác globulin miễn dịch thứ nhất là globulin miễn dịch định hướng chống lại ít nhất là một đích khác nếu globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD3 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD3» ở trên, hoặc globulin miễn dịch thứ hai là globulin miễn dịch định hướng chống lại ít nhất là một đích khác nếu globulin miễn dịch thứ nhất là một kháng thể kháng-CD3 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD3» ở trên.

Protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có tác động ăn khớp tế bào T. Tác động ăn khớp tế bào T này gây ra sự gây độc tế bào trong tế bào đích. Theo một phương án, tế bào đích là tế bào biểu hiện CD123, chẳng hạn như tế bào ung thư biểu hiện CD123, ví dụ THP-1 hoặc TF-1.

Theo đó, theo một phương án protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể ăn khớp tế bào T sơ cấp và làm dung giải tế bào đích *in vitro* trong đó (EC_{50}) là ≤40pM, ≤35pM, chẳng hạn ≤30pM.

"Sự gây độc tế bào" trong bản mô tả này dùng để chỉ chất lượng của hợp chất, chẳng hạn như protein liên kết giống như kháng thể hoặc kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, để gây độc đối với tế bào. Sự gây độc tế bào có thể được gây ra bằng các cơ chế tác động khác nhau và do đó có thể được chia thành sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào, sự chết tế bào theo chương trình, sự gây độc tế bào qua trung gian tế bàophụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC).

"Sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" hay "ADCC" dùng để chỉ cơ chế của sự bảo vệ miễn dịch qua trung gian tế bào bằng cách đó tế bào tác động của hệ miễn dịch dung giải tích cực tế bào đích, mà kháng nguyên bề mặt màng của nó được liên kết bởi kháng thể đặc hiệu.

"Sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể" hay "CDC", trong ngữ cảnh của sáng chế, dùng để chỉ sự dung giải của tế bào đích trong sự có mặt của protein hệ thống bổ thể.

"Sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào" dùng để chỉ sự dung giải tế bào của tế bào đích bởi tế bào lympho tác động, chẳng hạn như tế bào lympho T gây độc tế bào hoặc

tế bào giết tự nhiên và do đó có thể được phân thành sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào T và sự gây độc tế bào NK.

Theo một phương án, sự gây độc tế bào trong bản mô tả này dùng để chỉsự gây độc tế bào qua trung gian tế bào ví dụsự gây độc tế bào qua trung gian tế bào T.

Ngoài ra, theo một phương án qua trung gian tế bào sự gây độc tế bào dùng để chỉ sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào bởi tế bào T.

Theo đó, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế gây ra sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào ở tế bào đích qua trung gian tế bào T.

Phương pháp đo sự gây độc tế bào là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm bằng cách sử dụng thử nghiệm giải phóng 51-Crom (Cr), nhuộm màu tế bào sống/chết của tế bào đích bao gồm propiđi iođua, 7-AAD, và các thuốc nhuộm khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, phát hiện các phân tử dung giải được giải phóng bởi tế bào T bao gồm granzym và perforin bằng cách đếm tế bào theo dòng hoặc ELISA, phát hiện lactat đehyđrogenaza (LDH) được giải phóng vào môi trường từ tế bào bị hư hỏng dưới dạng chất chỉ thị sinh học đối với sự gây độc tế bào và sự dung giải tế bào, phát hiện sự huy động bề mặt tế bào của CD107a, nhuộm màu Annexin V (liên kết phospholipit-protein phụ thuộc canxi) của tế bào đích chết theo chương trình và ví dụ phát hiện Caspase-3 được hoạt hóa (CASP3).. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể phân biệt giữa các cơ chế khác nhau của sự gây độc tế bào dựa trên thử nghiệm được chọn và dựa trên bố trí thí nghiệm.

Trong một ví dụ, sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào có thể ví dụ được đo bằng cách sử dụng CFSE để gắn nhãn tế bào đích và 7-AAD để gắn nhãn tế bào chết như được mô tả, chẳng hạn, trong ví dụ 3.2.

Theo phương án khác, protein liên kết giống như kháng thể có khả năng liên kết với CD3 và ít nhất là một đích kháng nguyên nữa, ví dụ CD123.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể có khả năng ức chế chức năng của đích kháng nguyên nữa này, ví dụ CD123.

Theo một khía cạnh của sáng chế, protein liên kết giống như kháng thể liên kết với CD123 ở người. Theo phương án khác, protein liên kết giống như kháng thể còn liên kết với CD123 *ở Macaca fascicularis*. Cụ thể là, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế liên kết với miền ngoại bào của CD123 ở người, hoặc của cả hai, CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis* . Cụ thể hơn, protein liên kết giống như kháng thể liên kết với gốc ngoại vi của CD123, ví dụ, với các axit amin bắt đầu từ vị trí 19 đến 49 của CD123 ở người có trình tự axit amin SEQ ID NO: 104. Protein liên kết giống như kháng thể liên kết với CD123, bất kể được biểu hiện ở dạng được phân lập, hoặc có mặt trong miền ngoại bào hòa tan hoặc CD123 neo trong màng nguyên chiều dài như có mặt trong tế bào biểu hiện CD123 chẳng hạn như tế bào AML hoặc tế bào được chuyển nạp CD123. Protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế đặc hiệu với tế bào mà biểu hiện protein CD123 ở người hoặc ở người và *ở Macaca fascicularis* trên bề mặt của chúng, ví dụ tế bào ung thư biểu hiện CD123.

Theo đó, protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có ái lực (KD) đối với CD123 ở người hoặc CD123 *ở Macaca fascicularis*, hoặc cả hai, mà ≤20nM, ≤15nM, hoặc ≤10nM, chẳng hạn ≤ 5nM, ví dụ ái lực nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến 5 nM, cụ thể là từ 0,1 nM đến 5 nM.

Theo đó, theo một phương án, globulin miễn dịch thứ nhất là một kháng thể kháng-CD3 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2", và "8H2", hoặc dạng được làm cho giống người của chúng, ví dụ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "hz4B4" và "hz20G6", và globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD123 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3".

Theo đó, theo phương án khác, globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD3 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "12D2-E5", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "18H11-F10", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "3G5-E10", "9D7-F3", "8C2-F7", "20E5-F10", "20B5-F10", "6C9-C9", "3E8-G1", "3H6-D2", và "8H2", hoặc dạng được làm cho giống người của chúng, ví dụ cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "hz4B4" và "hz20G6", và globulin miễn dịch thứ nhất là một kháng thể kháng-CD123 được chọn từ cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3".

Theo đó, theo một phương án, V_{D1} và V_{D4} hoặc V_{D2} và V_{D3} có chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, mỗi miền này được xác định bằng ba trình tự CDR hoặc bằng trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một trong 13 cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", và "9F6-G3" như xác định ở trên,

trong đó cả V_{D1} và V_{D4}, đều có chứa ba trình tự CDR của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một kháng thể kháng-CD123 như xác định ở trên, nếu cả V_{D2} và V_{D3}, đều có chứa ba trình tự CDR của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một trong số các kháng thể kháng-CD3 như xác định ở trên, hoặc

trong đó cả V_{D2} và V_{D3}, có chứa ba CDR của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một kháng thể kháng-CD123 như xác định ở trên, nếu V_{D1} và V_{D4} có chứa trình tự CDR của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một trong số các kháng thể kháng-CD3 như xác định ở trên.

Theo đó, theo một phương án V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H có trình tự SEQ ID

NO: 7, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo đó, theo phương án khác V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 7, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 8 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 10 hoặc SEQ ID NO: 142, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 và V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo đó, theo phương án khác V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184, CDR2-L có trình tự 'KVS'

và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo đó, theo phương án khác V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 13, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 14, CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 15 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 17 hoặc SEQ ID NO: 184, CDR2-L có trình tự 'KVS' và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 11 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 138 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 143 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4",

"6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 138 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 143 và V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" kháng thể kháng-CD123 như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa chuỗi nặng miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 171 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 158 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa chuỗi nặng miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 171 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 158 và V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" kháng thể kháng-CD123 như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa chuỗi nặng miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 176 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 164 và V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có các kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8", "8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án khác V_{D2} và V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD3 được làm cho giống người, trong đó kháng thể kháng-CD3 có chứa chuỗi nặng miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO: 176 và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 164 và V_{D1} và V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng-CD123 được chọn từ nhóm gồm có "3E3-D3", "1E1-G5", "2B8-F3", "2F8-D6", "3B10-E6", "5A5-B4", "6B10-E4", "6C10-C4", "6D6-B8",

"8B11-B7", "9B8-G6", "9D7-C8", "9F6-G3" kháng thể kháng-CD123 như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD123",

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc thứ hai là kháng thể kháng-CD123 7G3. Do đó, theo một phương án V_{D1} và V_{D4} hoặc V_{D2} và V_{D3} có chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ như được xác định bởi trình tự CDR của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể 7G3 như được xác định dưới đây. Theo một phương án V_{D1} và V_{D4}, hoặc V_{D2} và V_{D3} có chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể 7G3 như được mô tả trong đơn sáng chế WO2013/173820, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Theo đó, cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "7G3" như được sử dụng trong bản mô tả này có chứa:

-miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS**GYTFTDYY**MKWVKQSHGKSLEWIGD**IIP SNGAT**FYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYC**TRSHLLRASW FAY**WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 312, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 375, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 376, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 377 và

-miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DFVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSS**QSLLNSGNQKNY**LTWYLQKPGQPPKLLI Y**WAS**TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC**QNDYSYPYT**FGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 308, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 378, CDR2-L có trình tự 'WAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 379.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể 7G3 cũng có thể là kháng thể được làm cho giống người hoặc mảnh của kháng thể được làm cho giống người. Theo đó, theo một phương án, kháng thể 7G3 theo sáng chế là kháng thể được làm cho giống người có chứa

- miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTDYY**MKWARQMPGKGLEWMGD**IIP SNGAT**FYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYYC**ARSHLLRASWF AY**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 380, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 381, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 377, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 382, hoặc

miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTDYY**MKWARQMPGKGLEWMGD**IIP SSGAT**FYNQKFKGQVTISADKSISTTYLQWSSLKASDTAMYYC**ARSHLLRASWF AY**WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 383, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-H có trình tự SEQ ID NO: 381, CDR2-H có trình tự SEQ ID NO: 384, và CDR3-H có trình tự SEQ ID NO: 382, hoặc

- miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESS**QSLLNSGNQKNY**LTWYQQKPGQPPKPLIY **WAS**TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QNDYSYPYT**FGQGTK LEIK (SEQ ID NO: 385, với CDR được thể hiện bằng các ký tự viết đậm) có chứa CDR1-L có trình tự SEQ ID NO: 378, CDR2-L có trình tự 'WAS', và CDR3-L có trình tự SEQ ID NO: 379.

Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết một cách đặc hiệu với CD3ε ở người và CD123 ở người có chứa

a) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 308

hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 5 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, hoặc

b) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 308 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 18 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, hoặc

c) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 16 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 308 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO 12 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, hoặc

d) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 26 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 308 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4})

chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 23 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, hoặc

e) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 308 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 143 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 138 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, hoặc

f) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 158 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 308 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 312 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 171 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó,

g) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 230 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 158 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 171 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 226 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó,

h) miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D1}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 385 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi

chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D2}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 141 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai (V_{D3}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 138 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó và miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất (V_{D4}) chứa trình tự axit amin SEQ ID NO : 383 hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó.

Trong trình tự tương đồng ít nhất là 85% với trình tự tham chiếu ở trên (ví dụ trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 383 hoặc SEQ ID NO: 385), trình tự của 6 CDR không thay đổi so với 6 CDR có mặt trong trình tự tham chiếu.

Theo một phương án kháng thể protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ a) đến g) còn chứa cầu nối L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309, L_3 có trình tự axit amin 'S', L_4 có trình tự axit amin 'RT' và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ a) đến g) còn chứa F_{c2} có trình tự SEQ ID NO: 327.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết theo mục h) còn chứa cầu nối L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, L_3 và L_4 gồm có 0 axit amin, và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết theo mục h) còn chứa F_{c2} có trình tự SEQ ID NO: 392.

Theo một phương án, L_5 của kháng thể protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ a) đến h) chứa 0 axit amin.

Theo phương án khác kháng thể protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ a) đến g) còn chứa cầu nối L_1 có trình tự SEQ ID NO: 307, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 309, L_3 có trình tự axit amin 'S', L_4 có trình tự axit amin 'RT', C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 329 và F_c có trình tự SEQ ID NO: 330.

Theo phương án khác, kháng thể protein liên kết theo mục h) còn chứa cầu nối L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, L_3 và L_4 gồm có 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313 và F_c có trình tự SEQ ID NO: 394.

Theo phương án khác, kháng thể protein liên kết theo mục h) còn chứa mỏm cụt Fc có trình tự SEQ ID NO: 397 hoặc SEQ ID NO: 398, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 397 hoặc SEQ ID NO: 398.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết mà liên kết một cách đặc hiệu với CD3ε ở người và CD123 ở người có chứa, hoặc về cơ bản gồm có:

a) một polypeptit có công thức [I] có chứa trình tự SEQ ID NO: 388 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310),

hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 388 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 378, 'WAS' và SEQ ID NO: 379 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz7G3 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:142, 'KVS' và SEQ ID NO:11 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz20G6 (V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141) không bị thay đổi; và

b) một polypeptit có công thức [II] có chứa trình tự SEQ ID NO: 390 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383, L_4 là 0 axit amin và C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313), hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 390 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:381, SEQ ID NO:384, và SEQ ID NO: 382 của miền biến đổi chuỗi nặng hz7G3 (V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 của miền biến đổi chuỗi nặng hz20G6 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138) không bị thay đổi;

và trong đó polypeptit có công thức [I] và polypeptit có công thức [II] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết mà liên kết một cách đặc hiệu với CD3ε ở người và CD123 ở người có chứa, hoặc về cơ bản gồm có:

a) một polypeptit có công thức [IV] có trình tự axit amin SEQ ID NO: 391 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389, C_L có trình tự SEQ ID NO: 310, L_5 mà chứa 0 axit amin, và F_{c2} có trình tự SEQ ID NO: 392), hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 391 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 378, 'WAS' và SEQ ID NO: 379 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz7G3 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:142, 'KVS' và SEQ ID NO:11 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz20G6 (V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141) không bị thay đổi; và

b) một polypeptit có công thức [III] có trình tự axit amin SEQ ID NO : 393 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383, L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và F_c có trình tự SEQ ID NO: 394), hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO : 393 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:381, SEQ ID NO:384, và SEQ ID NO: 382 của miền biến đổi chuỗi nặng hz7G3 (V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 của miền biến đổi chuỗi nặng hz20G6 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138) không bị thay đổi;

và trong đó polypeptit có công thức [IV] và polypeptit có công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau.

Trong protein liên kết giống như kháng thể, chuỗi polypeptit được thể hiện bằng công thức [III] và [IV] làm đime hóa thông qua vùng F_{c2} và F_c tương ứng của chúng.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết mà liên kết một cách đặc hiệu với CD3ε ở người và CD123 ở người có chứa, hoặc về cơ bản gồm có:

a) một polypeptit có công thức [I] chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 388 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310) hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 388 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 378, 'WAS' và SEQ ID NO: 379 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz7G3 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:142, 'KVS' và SEQ ID NO:11 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz20G6 (V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141) không bị thay đổi; và

b) một polypeptit có công thức [III] có trình tự axit amin SEQ ID NO : 395 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383, L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và F_c có trình tự SEQ ID NO: 396), hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO : 395 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:381, SEQ ID NO:384, và SEQ ID NO: 382 của miền biến đổi chuỗi nặng hz7G3 (V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 của miền biến đổi chuỗi nặng hz20G6 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138) không bị thay đổi; và

c) một mỏm cụt Fc (polypeptit F_{c3}) có trình tự axit amin SEQ ID NO : 397, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, trong đó mỏm cụt F_{c3} này hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó tạo đime khác loại với vùng F_c của polypeptit có công thức [III];

và trong đó polypeptit có công thức [I] và polypeptit có công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau.

Theo một phương án, kháng thể protein liên kết mà liên kết một cách đặc hiệu với CD3ε ở người và CD123 ở người có chứa, hoặc về cơ bản gồm có:

a) một polypeptit có công thức [I] chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 388 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385, L_1 có trình tự SEQ ID NO: 389, V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141, L_2 có trình tự SEQ ID NO: 389 và C_L có trình tự SEQ ID NO: 310) hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với SEQ ID NO: 388 trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 378, 'WAS' và SEQ ID NO: 379 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz7G3 (V_{D1} có trình tự SEQ ID NO: 385), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:142, 'KVS' và SEQ ID NO:11 của miền biến đổi chuỗi nhẹ hz20G6 (V_{D2} có trình tự SEQ ID NO: 141) không bị thay đổi;

b) polypeptit có công thức III có trình tự axit amin SEQ ID NO: 399 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138, L_3 là 0 axit amin, V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383, L_4 là 0 axit amin, C_{H1} có trình tự SEQ ID NO: 313, và F_c có trình tự SEQ ID NO: 400), hoặc

trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó trong đó 3 CDR có trình tự SEQ ID NO:381, SEQ ID NO:384, và SEQ ID NO: 382 của miền biến đổi chuỗi nặng hz7G3 (V_{D4} có trình tự SEQ ID NO: 383), và 3 CDR có trình tự SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 của miền biến đổi chuỗi nặng hz20G6 (V_{D3} có trình tự SEQ ID NO: 138) không bị thay đổi; và

c) một mỏm cụt Fc (polypeptit F_{c3}) có trình tự axit amin SEQ ID NO : 398, hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó, trong đó mỏm cụt F_{c3} này hoặc trình tự tương đồng ít nhất là 85% với nó tạo đime khác loại với vùng Fc của polypeptit có công thức [III];

và trong đó polypeptit có công thức [I] và polypeptit có công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau.

Thể liên hợp miễn dịch

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế được liên hợp hoặc được liên kết với chất ức chế sinh trưởng, chất gây độc tế bào, hoặc enzym hoạt hóa tiền dược chất. Cụ thể là, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế thực sự hữu dụng để hướng đích chất ức chế sinh trưởng, chất gây độc tế bào, hoặc tiền dược chất vào tế bào biểu hiện ung thư hoặc biểu hiện quá mức CD123 trên bề mặt của chúng.

Axit nucleic, vật truyền và tế bào chủ tái tổ hợp

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến trình tự axit nucleic có chứa hoặc gồm có trình tự mã hóa cho kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể như xác định ở trên.

Thông thường, axit nucleic là phân tử ADN hoặc ARN, mà có thể được bao gồm trong vật truyền thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như plasmit, cosmit, episom, nhiễm sắc thể nhân tạo, phagơ hoặc vật truyền virut.

Thuật ngữ "vật truyền", "vật truyền tách dòng" và "vật truyền biểu hiện" có nghĩa là phương tiện mà nhờ nó trình tự ADN hoặc ARN (ví dụ gen lạ) có thể được đưa vào trong tế bào chủ, sao cho biến nạp vật chủ và thúc đẩy sự biểu hiện (ví dụ sự phiên mã và sự dịch mã) của trình tự được đưa vào.

Do đó, mục đích khác của sáng chế đề cập đến vật truyền có chứa axit nucleic theo sáng chế.

Vật truyền này có thể có chứa các yếu tố điều hòa, chẳng hạn như vùng khởi động, vùng tăng cường, vùng kết thúc và dạng tương tự, để gây ra hoặc định hướng sự biểu hiện của polypeptit khi dùng cho đối tượng. Ví dụ về vùng khởi động và vùng tăng cường được dùng trong vật truyền biểu hiện đối với tế bào động vật bao gồm vùng khởi động và vùng tăng cường sớm của SV40 (Mizukami T. et al. 1987), vùng khởi động và vùng tăng cường LTR của virut gây bệnh bạch cầu ở chuột Moloney (Kuwana Y et al. 1987), vùng khởi động (Mason JO et al. 1985) và vùng tăng cường (Gillies SD et al. 1983) của chuỗi H globulin miễn dịch và dạng tương tự.

Vật truyền biểu hiện bất kỳ đối với tế bào động vật có thể được sử dụng, miễn là gen mã hóa cho vùng C kháng thể người có thể được cài xen và được biểu hiện. Ví dụ về vật truyền thích hợp bao gồm pAGE107 (Miyaji H et al. 1990), pAGE103 (Mizukami T et al. 1987), pHSG274 (Brady G et al. 1984), pKCR (O'Hare K et al. 1981), pSG1 beta d2-4-(Miyaji H et al. 1990) và dạng tương tự. Ví dụ khác về plasmit bao gồm plasmit sao chép có chứa điểm mở đầu sao chép, hoặc plasmit tích hợp, chẳng hạn như chẳng hạn pUC, pcDNA, pBR, và dạng tương tự.

Ví dụ khác về vật truyền virut bao gồm vật truyền ađenovirut, retrovirut, virut herpes và AAV. Virut tái tổ hợp này có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như bằng cách chuyển nạp tế bào bao gói hoặc bằng cách chuyển nạp tạm thời bằng plasmit hoặc virut trợ giúp. Ví dụ điển hình về tế bào bao gói virut bao gồm tế bào PA317, tế bào PsiCRIP, tế bào GPenv+, tế bào 293, v.v..Quy trình chi tiết để sản xuất virut tái tổ hợp khiếm khuyết ở sự sao chép này có thể được tìm thấy chẳng hạn trong WO 95/14785, WO 96/22378, US 5,882,877, US 6,013,516, US 4,861,719, US 5,278,056 và WO 94/19478.

Mục đích khác của sáng chế này liên quan đến tế bào mà đã được chuyển nạp, được lây nhiễm hoặc được biến nạp bằng axit nucleic và/hoặc vật truyền theo sáng chế.

Thuật ngữ "sự biến nạp" có nghĩa là sự đưa gen, trình tự ADN hoặc ARN "lạ" (tức là ngoại lai) vào tế bào chủ, nhờ đó tế bào chủ sẽ biểu hiện gen hoặc trình tự được đưa vào để sản xuất chất mong muốn, thường là protein hoặc enzym được mã hóa bởi gen hoặc trình tự được đưa vào. Tế bào chủ mà nhận và biểu hiện ADN hoặc ARN được đưa vào "được biến nạp".

Axit nucleic theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất kháng thể tái tổ hợp theo sáng chế trong hệ thống biểu hiện thích hợp. Thuật ngữ "hệ thống biểu hiện" có nghĩa là tế bào chủ và vật truyền tương thích trong điều kiện thích hợp, ví dụ để biểu hiện protein được mã hóa bởi ADN lạ được mang bằng vật truyền và được đưa vào tế bào chủ.

Các hệ thống biểu hiện thông thường bao gồm tế bào chủ *E. coli* và vật truyền plasmit, tế bào chủ côn trùng và vật truyền Baculovirut, và tế bào chủ và vật truyền động vật có vú. Ví dụ khác về tế bào chủ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào nhân sơ (chẳng hạn như vi khuẩn) và tế bào nhân chuẩn (chẳng hạn như tế bào nấm men, tế bào động vật có vú, tế bào côn trùng, tế bào thực vật, v.v..). Các ví dụ cụ thể bao gồm *E. coli, Kluyveromyces* hoặc nấm men *Saccharomyces*, các dòng tế bào động vật có vú (ví dụ, tế bào Vero, tế bào CHO, tế bào 3T3, tế bào COS, v.v..) cũng như là môi trường nuôi cấy tế bào động vật có vú sơ cấp hoặc được thiết lập (ví dụ, được sản xuất từ nguyên bào lympho, nguyên bào sợi, tế bào phôi, tế bào biểu mô, tế bào thần kinh, tế bào tạo mỡ,

v.v..). Các ví dụ cũng bao gồm tế bào SP2/0-Ag14 ở chuột (ATCC CRL1581), tế bào P3X63-Ag8.653 ở chuột (ATCC CRL1580), tế bào CHO trong đó gen đihyđrofolat ređuctaza (sau đây gọi là "gen DHFR") bị khiếm khuyết (Urlaub G et al; 1980), tế bào YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20 ở chuột cống (ATCC CRL1662, sau đây gọi là "tế bào YB2/0"), và dạng tương tự. Tế bào YB2/0 được ưu tiên, vì hoạt tính ADCC của kháng thể khảm hoặc được làm cho giống người được tăng cường khi được biểu hiện trong tế bào này.

Cụ thể là, để biểu hiện kháng thể được làm cho giống người hoặc protein liên kết giống như kháng thể, vật truyền biểu hiện có thể thuộc loại trong đó gen mã hóa cho chuỗi nặng kháng thể và gen mã hóa cho chuỗi nhẹ kháng thể tồn tại trên các vật truyền riêng rẽ hoặc thuộc loại trong đó cả hai gen tồn tại trên cùng một vật truyền (loại nối tiếp). Để dễ dàng tạo cấu trúc của vật truyền biểu hiện kháng thể được làm cho giống người và protein liên kết giống như kháng thể, dễ dàng đưa vào tế bào động vật, và cân bằng giữa mức độ biểu hiện của chuỗi H và L kháng thể trong tế bào động vật, vật truyền biểu hiện kháng thể được làm cho giống người thuộc loại nối tiếp được ưu tiên (Shitara K et al. J Immunol Methods. 1994 Jan. 3;167(1-2):271-8). Ví dụ về vật truyền biểu hiện kháng thể được làm cho giống người loại nối tiếp bao gồm pKANTEX93 (WO 97/10354), pEE18 và dạng tương tự.

Sáng chế này cũng liên quan đến phương pháp sản xuất tế bào chủ tái tổ hợp biểu hiện kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, phương pháp này có chứa các bước gồm có : (i) đưa *in vitro* hoặc *ex vivo* axit nucleic hoặc vật truyền tái tổ hợp như được mô tả ở trên vào tế bào chủ khả biến, (ii) nuôi cấy *in vitro* hoặc *ex vivo* tế bào chủ tái tổ hợp thu được và (iii), tùy ý, chọn lọc tế bào mà biểu hiện và/hoặc tiết kháng thể này.

Tế bào chủ tái tổ hợp này có thể được sử dụng để sản xuất kháng thể kháng-CD3, ít nhất là một kháng thể kháng-CD123 hoặc ít nhất là một protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Phương pháp sản xuất kháng thể protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế

Một phương án theo sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra protein liên kết giống như kháng thể có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L [I]

và polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [II]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1} [II]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền

biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra protein liên kết giống như kháng thể có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành bốn vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L [I]

và hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức (III):

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c [III]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

F_c là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức III tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra protein liên kết giống như kháng thể có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành bốn vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [IV]:

$$V_{D1}\text{-}L_1\text{-}V_{D2}\text{-}L_2\text{-}C_L\text{-}L_5\text{-}F_{c2} \qquad [IV]$$

và hai chuỗi polypeptit có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

$$V_{D3}\text{-}L_3\text{-}V_{D4}\text{-}L_4\text{-}C_{H1}\text{-}F_c \qquad [III]$$

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

F_c là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

F_{c2} là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3, L_4 và L_5 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức III tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó cả V_{D1} và V_{D2} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc miền biến đổi của chuỗi nặng, và cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nặng nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nhẹ, hoặc cả V_{D3} và V_{D4} đều là miền biến đổi của chuỗi nhẹ nếu V_{D1} và V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng.

Theo một phương án theo sáng chế, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD3 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD3» ở trên.

Theo phương án khác theo sáng chế, globulin miễn dịch thứ nhất hoặc globulin miễn dịch thứ hai là một kháng thể kháng-CD123 như được xác định trong phần «kháng thể kháng-CD123» ở trên.

Kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và/hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được sản xuất bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, kỹ thuật hóa học, sinh học, di truyền hoặc enzym bất kỳ, một mình hoặc kết hợp.

Do đã biết trình tự axit amin của trình tự mong muốn, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng sản xuất các chuỗi kháng thể hoặc globulin miễn dịch, bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn để sản xuất polypeptit. Chẳng hạn, chúng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp pha rắn đã được biết rõ, cụ thể là bằng cách sử dụng thiết bị tổng hợp peptit có sẵn trên thị trường (chẳng hạn như được sản xuất bởi Applied Biosystems, Foster City, California) và tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Theo cách khác, các chuỗi kháng thể, globulin miễn dịch và protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp như đã biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, các mảnh này có thể thu được dưới dạng sản phẩm biểu hiện ADN sau sự kết hợp của trình tự ADN mã hóa cho (poly)peptit mong muốn vào vật truyền biểu hiện

và sự đưa vật truyền này vào vật chủ nhân chuẩn hoặc nhân sơ thích hợp mà sẽ biểu hiện polypeptit mong muốn, từ đó chúng có thể được phân lập sau đó bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã được biết rõ.

Cụ thể là, sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và/hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, mà phương pháp này có chứa các bước gồm có: (i) nuôi cấy tế bào chủ được biến nạp theo sáng chế; (ii) biểu hiện kháng thể hoặc polypeptit; và (iii) thu hồi kháng thể hoặc polypeptit được biểu hiện.

Kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và/hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế được tách một cách thích hợp từ môi trường nuôi cấy bằng quy trình tinh chế globulin miễn dịch thông thường chẳng hạn như, ví dụ, protein A-Sepharoza, sắc ký hyđroxylapatit, điện di trên gel, thẩm tách, hoặc sắc ký ái lực.

Theo phương án cụ thể, kháng thể kháng-CD3 và/hoặc kháng-CD123 khảm được làm cho giống người theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách thu lấy trình tự nucleic mã hóa cho miền VL và VH được làm cho giống người như đã được mô tả trước đây, tạo cấu trúc vật truyền biểu hiện kháng thể khảm ở người bằng cách cài xen chúng vào vật truyền biểu hiện đối với tế bào động vật có gen mã hóa cho CH kháng thể người và CL kháng thể người, và biểu hiện trình tự mã hóa bằng cách đưa vật truyền biểu hiện vào trong tế bào động vật. Tương tự như vậy, protein liên kết giống như kháng thể được làm cho giống người có thể thu được bằng cách sử dụng cho miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được làm cho giống người thứ nhất (V_{D1}), cho miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được làm cho giống người thứ hai (V_{D2}), cho miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai này (V_{D3}), và cho miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất này miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của hai kháng thể được làm cho giống người.

Để làm miền CH của kháng thể khảm ở người hoặc miền CH của protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, nó có thể là vùng bất kỳ mà thuộc vào chuỗi nặng

globulin miễn dịch ở người, nhưng các vùng của lớp IgG là thích hợp và lớp phụ bất kỳ trong số các lớp phụ thuộc vào lớp IgG, chẳng hạn như IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, cũng có thể được sử dụng. Ngoài ra, để làm CL của kháng thể khảm ở người hoặc CL của protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, nó có thể là vùng bất kỳ mà thuộc vào chuỗi nhẹ globulin miễn dịch ở người, và các vùng của lớp kappa hoặc lớp lambda có thể được sử dụng.

Phương pháp sản xuất kháng thể được làm cho giống người hoặc khảm bao gồm các kỹ thuật ADN tái tổ hợp và chuyển nạp gen thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực (Xem tài liệu Morrison SL. et al. (1984) và các tài liệu sáng chế US5,202,238; và US5,204, 244).

Phương pháp sản xuất kháng thể được làm cho giống người dựa trên các kỹ thuật ADN tái tổ hợp và chuyển nạp gen thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực (Xem tài liệu, ví dụ, Riechmann L. et al. 1988; Neuberger MS. et al. 1985). Kháng thể có thể được làm cho giống người bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bao gồm, ví dụ, kỹ thuật được bộc lộ trong đơn WO2009/032661, ghép CDR (EP 239,400; công bố PCT WO91/09967; Bằng sáng chế Mỹ Số 5,225,539; 5,530,101; và 5,585,089), tạo mã bề ngoài hoặc tái tạo bề mặt (EP 592,106; EP 519,596; Padlan EA (1991); Studnicka GM et al. (1994); Roguska MA. et al. (1994)), và xáo trộn trình tự chuỗi (Bằng sáng chế Mỹ Số 5,565,332). Công nghệ tái tổ hợp ADN thông thường để điều chế kháng thể này cũng đã biết (Xem tài liệu Đơn Sáng chế Châu Âu EP 125023 và đơn sáng chế quốc tế WO 96/02576).

Fab theo sáng chế này có thể thu được bằng cách xử lý kháng thể mà phản ứng một cách đặc hiệu với CD3 hoặc CD123 với proteaza, chẳng hạn như papain. Ngoài ra, Fab có thể được sản xuất bằng cách cài xen trình tự ADN mã hóa cho cả hai chuỗi của Fab của kháng thể vào vật truyền để biểu hiện ở sinh vật nhân sơ, hoặc để biểu hiện ở sinh vật nhân chuẩn, và đưa vật truyền vào tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân chuẩn (khi thích hợp) để biểu hiện Fab.

F(ab')2 theo sáng chế này có thể thu được bằng cách xử lý kháng thể mà phản ứng một cách đặc hiệu với CD3 hoặc CD123 với proteaza, pepsin. Ngoài ra, F(ab')2 có thể được sản xuất bằng cách liên kết Fab' được mô tả dưới đây thông qua liên kết thioete hoặc liên kết đisulfua.

Fab' theo sáng chế có thể thu được bằng cách xử lý F(ab')2 mà phản ứng một cách đặc hiệu với CD3 hoặc CD123 với chất khử, chẳng hạn như đithiothreitol. Ngoài ra, Fab' có thể được sản xuất bằng cách cài xen trình tự ADN mã hóa cho các chuỗi Fab' của kháng thể vào vật truyền để biểu hiện ở sinh vật nhân sơ, hoặc vật truyền để biểu hiện ở sinh vật nhân chuẩn, và đưa vật truyền vào tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân chuẩn (khi thích hợp) để thực hiện sự biểu hiện của nó.

scFv theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách lấy trình tự của CDR hoặc các miền VH và VL như đã được mô tả trước đây, tạo cấu trúc ADN mã hóa cho mảnh scFv, cài xen ADN vào vật truyền biểu hiện nhân sơ hoặc nhân chuẩn, và sau đó đưa vật truyền biểu hiện vào tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân chuẩn (khi thích hợp) để biểu hiện scFv. Để tạo ra mảnh scFv được làm cho giống người, công nghệ đã được biết rõ được gọi là ghép CDR có thể được sử dụng, mà bao gồm bước chọn lọc vùng quyết định tính bổ sung (CDR) theo sáng chế, và ghép chúng lên khung mảnh scFv ở người có cấu trúc ba chiều đã biết (xem tài liệu, ví dụ, W098/45322; WO 87/02671; US5,859,205; US5,585,089; US4,816,567; EP0173494).

Sự cải biến của kháng thể theo sáng chế

Sự cải biến trình tự axit amin của kháng thể hoặc protein liên kết giống như kháng thể như được mô tả trong bản mô tả này được dự tính. Ví dụ, có thể mong muốn cải thiện ái lực liên kết và/hoặc các tính chất sinh học khác của kháng thể hoặc protein liên kết giống như kháng thể. Chẳng hạn, đã biết rằng khi kháng thể được làm cho giống người được sản xuất bằng cách ghép đơn giản chỉ các CDR trong VH và VL của kháng thể có nguồn gốc từ động vật không phải là người trong các FR của VH và VL của kháng thể người, hoạt tính liên kết kháng nguyên có thể được làm giảm so với hoạt tính liên kết kháng nguyên của kháng thể ban đầu có nguồn gốc từ động vật không phải là người. Coi

như là một vài các gốc axit amin của VH và VL của kháng thể không phải của người, không chỉ trong CDR mà còn trong FR, có thể liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến hoạt tính liên kết kháng nguyên. Do vậy, đột biến thế của các gốc axit amin này bằng các gốc axit amin khác có nguồn gốc từ FR của VH và VL của kháng thể người sẽ làm giảm hoạt tính liên kết. Để giải quyết vấn đề này, trong kháng thể người được ghép với CDR không phải ở người, đã nỗ lực để xác định, trong số các trình tự axit amin của FR của VH và VL của kháng thể người, gốc axit amin mà liên quan trực tiếp đến liên kết của kháng thể, hoặc tương tác với gốc axit amin của CDR, hoặc duy trì cấu trúc ba chiều của kháng thể mà liên quan trực tiếp đến sự liên kết với kháng nguyên. Hoạt tính liên kết kháng nguyên giảm có thể được làm tăng lên bằng cách thay thế các axit amin đã được xác định bằng các gốc axit amin của kháng thể ban đầu có nguồn gốc từ động vật không phải là người. Protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể có chứa vùng biến đổi của kháng thể được làm cho giống người và do đó các cân nhắc được đề cập đến trong bản mô tả này áp dụng ngang bằng nhau cho các protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Sự cải biến và sự thay đổi có thể được tạo ra trong cấu trúc của kháng thể theo sáng chế, và trong trình tự ADN mã hóa cho chúng, và vẫn dẫn đến kháng thể chức năng, protein liên kết giống như kháng thể hoặc polypeptit có các đặc điểm mong muốn.

Khi tạo ra sự thay đổi trong trình tự amin của polypeptit, chỉ số kị nước của axit amin có thể được xem xét. Tầm quan trọng của chỉ số kị nước axit amin trong việc mang lại chức năng sinh học tương tác trên protein nhìn chung được hiểu trong lĩnh vực. Chấp nhận rằng đặc điểm kị nước tương đối của axit amin góp phần vào cấu trúc bậc hai của protein thu được, mà đến lượt nó xác định sự tương tác của protein với các phân tử khác, ví dụ, enzym, chất nền, thụ thể, ADN, kháng thể, kháng nguyên, và dạng tương tự. Mỗi axit amin được gán chỉ số kị nước trên cơ sở tính kị nước và đặc điểm điện tích của chúng như sau: isoloxin (+4,5); valin (+4,2); loxin (+3,8) ; phenylalanin (+2,8); xystein/xystin (+2,5); methionin (+1,9); alanin (+1,8); glyxin (-0,4); treonin (-0,7); serin (-0,8);

tryptophan (-0,9); tyrosin (-1,3); prolin (-1,6); histiđin (-3,2); glutamat (-3,5); glutamin (-3,5); aspartat -3,5); asparagin (-3,5); lysin (-3,9); và arginin (-4,5).

Mục đích khác của sáng chế này cũng bao hàm biến thể bảo toàn chức năng của polypeptit của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế.

Ví dụ, các axit amin nhất định có thể được thế bằng axit amin khác trong cấu trúc protein mà không mất đi đáng kể hoạt tính. Vì khả năng tương tác và bản chất của protein xác định hoạt tính chức năng sinh học của nó, các đột biến thế axit amin nhất định có thể được tạo ra trong trình tự protein, và tất nhiên trong ADN của nó mã hóa cho trình tự này, tuy nhiên vẫn thu được protein có các tính chất tương tự. Do đó dự định rằng các sự thay đổi khác nhau có thể được tạo ra trong trình tự kháng thể theo sáng chế, hoặc trình tự ADN tương ứng mà mã hóa cho polypeptit này, mà không mất đi đáng kể hoạt tính sinh học của chúng.

Đã biết trong lĩnh vực này là các axit amin nhất định có thể được thế bằng axit amin khác có chỉ số hoặc điểm kị nước tương tự và vẫn dẫn đến protein có hoạt tính sinh học tương tự, tức là vẫn thu được protein tương đương về mặt chức năng sinh học. Cũng có thể sử dụng các công nghệ đã được thiết lập rõ, chẳng hạn như các phương pháp quét alanin, để xác định, trong kháng thể hoặc polypeptit theo sáng chế, tất cả các axit amin mà có thể được thế mà không mất đi đáng kể liên kết với kháng nguyên. Các gốc này có thể được định lượng dưới dạng trung tính, vì chúng không tham gia vào việc liên kết kháng nguyên hoặc vào việc duy trì cấu trúc của kháng thể. Một hoặc nhiều vị trí trung tính này có thể được thế bằng alanin hoặc bằng axit amin khác có thể không làm thay đổi các đặc điểm chính của kháng thể hoặc polypeptit theo sáng chế.

Do đó,như phác họa ở trên, các đột biến thế axit amin thường là dựa trên độ tương tự tương đối của phần tử thế chuỗi bên axit amin, ví dụ, tính kị nước, độ ưa nước, độ tích điện, kích thước của chúng, và dạng tương tự. Đột biến thế ví dụ mà xem xét nhiều đặc điểm khác nhau nêu trên đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực và bao gồm: arginin và lysin; glutamat và aspartat; serin và treonin; glutamin và asparagin; và valin, lơxin và isolơxin.

Cũng có thể mong muốn cải biến kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế đối với chức năng tác động, ví dụ sao cho tăng cường hoặc làm giảm sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng nguyên (ADCC) và/hoặc sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) của kháng thể. Điều này có thể đạt được bằng cách đưa sự thế một hoặc nhiều axit amin vào trong vùng Fc của kháng thể, trong bản mô tả này còn được gọi là biến thể Fc trong ngữ cảnh với protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế. Theo cách khác hoặc ngoài ra, (các) gốc xystein có thể được đưa vào trong vùng Fc, bằng cách đó cho phép sự tạo thành liên kết đisulfua giữa các chuỗi trong vùng này. Do đó kháng thể đime cùng loại được tạo ra có thể có khả năng tiếp thu được cải thiện hoặc sự giết tế bào qua trung gian bổ thể và/hoặc sự gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) được giảm đi và/hoặc được tăng lên (Caron PC. et al. 1992; và Shopes B. 1992).

Loại khác của sự cải biến axit amin của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể hữu dụng để làm thay đổi mô hình glycosyl hóa ban đầu của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể, tức là bằng cách làm mất một hoặc nhiều gốc carbohyđrat tìm thấy trong kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể, và/hoặc việc bổ sung một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa mà không có mặt trong kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể. Sự có mặt của trình tự tripeptit asparagin-X-serin, và asparagin-X-treonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm năng. Đột biến thêm hoặc đột biến mất của vị trí glycosyl hóa đối với kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể được thực hiện một cách thuận lợi bằng cách làm thay đổi trình tự axit amin sao cho nó chứa một hoặc nhiều trình tự tripeptit được mô tả ở trên (đối với vị trí glycosyl hóa được liên kết N).

Loại khác của sự cải biến bao gồm việc loại bỏ các trình tự đã được xác định, in silico hoặc bằng cách thí nghiệm, là có tiềm năng dẫn đến sản phẩm thoái hóa hoặc sự không độ tương đồng mầm của các chế phẩm kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể. Ví dụ như, sự khử amit của các gốc asparagin và glutamin có thể xảy ra tùy thuộc vào các yếu tố chẳng hạn như độ pH và sự bộc lộ bề mặt. Các gốc asparagin đặc biệt nhạy cảm với sự khử amit, chủ yếu là khi có mặt trong trình tự Asn-Gly, và với mức độ ít hơn trong trình tự đipeptit khác chẳng hạn như Asn-Ala. Khi vị trí khử amit này, cụ thể là Asn-Gly, có mặt trong kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể hoặc polypeptit theo sáng chế, do đó có thể mong muốn loại bỏ vị trí này, thường là bằng đột biến thế bảo toàn để loại bỏ một trong số các gốc tiềm ẩn. Đột biến thế này trong trình tự để loại bỏ một hoặc nhiều gốc tiềm ẩn cũng được dự định được bao hàm bởi sáng chế này.

Loại khác của sự cải biến cộng hóa trị bao gồm việc ghép nối hóa học hoặc bằng enzym glycosit với kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và protein liên kết giống như kháng thể. Các quy trình này có lợi thế trong đó chúng không đòi hỏi sự sản xuất của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể trong tế bào chủ mà có khả năng glycosyl hóa để glycosyl hóa liên kết N hoặc O. Tùy thuộc vào phương thức nghép nối được sử dụng, (các) đường có thể được gắn vào (a) arginin và histiđin, (b) nhóm carboxyl tự do, (c) nhóm sulfhyđryl tự do chẳng hạn như nhóm sulfhyđryl của xystein, (d) nhóm hyđroxyl tự do chẳng hạn như nhóm hyđroxyl của serin, treonin, orhyđroxyprolin, (e) các gốc thơm chẳng hạn như các gốc thơm của phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan, hoặc (f) nhóm amit của glutamin. Ví dụ, các phương pháp được mô tả trong WO87/05330.

Việc loại bỏ gốc carbohyđrat bất kỳ có mặt trên kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể có thể được thực hiện bằng phương pháp hóa học hoặc bằng enzym. Sự khử glycosyl hóa hóa học đòi hỏi sự bộc lộ của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể với hợp chất axit triflometansulfonic, hoặc hợp chất tương đương. Các xử lý

này dẫn đến sự phân cắt của hầu hết hoặc tất cả các đường ngoại trừ đường liên kết (N-axetylglucosamin hoặc N-axetylgalactosamin), trong khi để lại kháng thể nguyên vẹn. Sự khử glycosyl hóa hóa học được mô tả bởi Sojahr H. et al. (1987) và bởi Edge, AS. et al. (1981). Sự phân cắt bằng enzym của gốc carbohyđrat trên kháng thể có thể đạt được bằng cách sử dụng nhiều enđo-và exo-glycosiđaza như được mô tả bởi Thotakura, NR. et al. (1987).

Loại khác của sự cải biến cộng hóa trị của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể có chứa sự liên kết của kháng thể với một trong nhiều polyme không có protein, ví dụ, polyetylen glycol, polypropylen glycol, hoặc polyoxyalkylen, theo cách nêu trong Bằng sáng chế Mỹ Số 4,640, 835; 4,496, 689; 4,301, 144; 4,670, 417; 4,791, 192 hoặc 4,179,337.

Dược phẩm

Kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 và/hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với tá dược dược dụng, và tùy ý chất nền giải phóng duy trì, chẳng hạn như polyme có khả năng thoái hóa sinh học, để tạo thành hợp phần điều trị.

Do đó, mục đích khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, để sử dụng làm thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Thuật ngữ "dược phẩm" hoặc "hợp phần trị liệu" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc hợp phần có khả năng gây ra tác dụng trị liệu mong muốn khi được dùng thích hợp cho bệnh nhân.

Hợp phần trị liệu hoặc dược phẩm này có thể có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như

kháng thể hoặc thể liên hợp thuốc của chúng, trong hỗn hợp pha trộn với chất tạo chế phẩm dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý được chọn để phù hợp với phương thức sử dụng.

"Dược" hoặc "dược dụng" dùng để chỉ thực thể phân tử và hợp phần mà không gây ra phản ứng bất lợi, dị ứng hoặc không thuận lợi khác khi được dùng cho động vật có vú, đặc biệt là người, khi thích hợp. Chất mang hoặc tá dược dược dụng dùng để chỉ chất độn, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm rắn, bán rắn hoặc lỏng không độc thuộc loại bất kỳ.

Như dùng trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, và chất tương tự mà tương thức về mặt sinh lý. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng và/hoặc tá dược thích hợp bao gồm một hoặc nhiều chất trong số nước, axit amin, nước muối, nước muối đệm phosphat, đextroza, glyxerol, etanol, và chất tương tự, cũng như là dạng kết hợp của chúng. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, chẳng hạn như đường, rượu đa chức, hoặc natri clorua trong hợp phần và chế phẩm cũng có thể chứa chất chống oxy hóa chẳng hạn như tryptamin và chất làm ổn định chẳng hạn như Tween 20.

Dạng dược phẩm, đường dùng, liều lượng và chế độ liều phụ thuộc một cách tự nhiên vào tình trạng bệnh cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, cân nặng, và giới tính của bệnh nhân, v.v..

Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm để dùng tại chỗ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da hoặc trong mắt và cách tương tự.

Cụ thể là, dược phẩm chứa tá dược lỏng, mà dược dụng đối với chế phẩm có khả năng tiêm được. Chúng có thể cụ thể là dung dịch nước muối đẳng trương, tiệt trùng, (mononatri hoặc đinatri phosphat, natri, kali, canxi hoặc magie clorua và dạng tương tự hoặc hỗn hợp của các muối này), hoặc hợp phần khô, đặc biệt được làm đông khô mà khi

bổ sung, tùy vào từng trường hợp, nước đã tiệt trùng hoặc nước muối sinh lý, cho phép hoàn nguyên dung dịch tiêm.

Liều lượng được sử dụng để dùng có thể được làm cho thích hợp dưới dạng hàm của các tham số khác nhau, và cụ thể là dưới dạng hàm của phương thức sử dụng được sử dụng, của bệnh học liên quan, hoặc theo cách khác của khoảng thời gian điều trị mong muốn.

Để điều chế dược phẩm, lượng hữu hiệu của kháng thể hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong chất mang dược dụng hoặc môi trường nước.

Dạng dược phẩm thích hợp dùng để tiêm bao gồm dung dịch hoặc dịch phân tán trong nước tiệt trùng; chế phẩm bao gồm dầu vừng, dầu lạc hoặc propylen glycol trong nước; và bột tiệt trùng để điều chế tùy ứng của dung dịch hoặc dịch phân tán tiêm tiệt trùng. Trong tất cả các trường hợp, dạng này phải tiệt trùng và phải là dịch lỏng đến mức độ mà có mức độ dễ dàng để hút từ vật chứa vào xylanh dễ dàng. Nó phải ổn định trong điều kiện sản xuất và lưu trữ và phải được bảo quản chống lại tác động lây nhiễm vi sinh vật, chẳng hạn như vi khuẩn và nấm.

Dung dịch của hoạt chất dưới dạng bazơ tự do hoặc muối dược dụng có thể được tạo ra trong nước được trộn thích hợp với chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như hyđroxypropylxenluloza. Dịch phân tán cũng có thể được tạo ra trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng và trong dầu. Trong điều kiện lưu trữ và sử dụng thông thường, các chế phẩm này chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật.

Kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm vào hợp phần ở dạng trung tính hoặc muối. Muối dược dụng bao gồm muối cộng axit (được tạo thành với nhóm amin tự do của protein) và được tạo thành với axit vô cơ chẳng hạn như, ví dụ, axit hyđrocloric hoặc axit phosphoric, hoặc các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit manđelic,

và axit tương tự. Các muối được tạo thành với nhóm carboxyl tự do cũng có thể có nguồn gốc từ bazơ vô cơ chẳng hạn như, ví dụ, natri, kali, amoni, canxi, hoặc sắt hyđroxit, và bazơ hữu cơ như isopropylamin, trimetylamin, glyxin, histiđin, procain và bazơ tương tự.

Chất mang cũng có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và chất tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, và dầu thực vật. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ, chẳng hạn như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp của dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể được mang lại bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường hoặc natri clorua. Sự hấp thụ kéo dài của hợp phần tiêm có thể được mang lại bằng cách sử dụng trong hợp phần chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Dung dịch tiêm tiệt trùng được tạo ra bằng cách kết hợp hoạt chất ở lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với nhiều thành phần khác nhau liệt kê ở trên, khi cần thiết, sau đó là tiệt trùng bằng cách lọc. Nhìn chung, dịch phân tán được tạo ra bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính đã tiệt trùng khác nhau vào tá dược lỏng tiệt trùng mà chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần cần thiết khác từ các chất được liệt kê ở trên. Trong trường hợp của bột tiệt trùng để điều chế dung dịch tiêm tiệt trùng, phương pháp điều chế được ưu tiên là các kỹ thuật làm khô trong chân không và làm đông khô mà tạo ra bột của thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã được lọc tiệt trùng từ trước của chúng.

Việc điều chế các dung dịch đặc hơn, hoặc được cô ở mức độ cao để tiêm trực tiếp cũng được dự định, trong đó sử dụng DMSO làm dung môi được hình dung là dẫn đến sự thâm nhập vô cùng nhanh, phân phối nồng độ cao của các chất hoạt tính đến diện tích khối u nhỏ.

Với chế phẩm này, dung dịch sẽ được dùng theo phương thức tương thích với chế phẩm liều lượng và ở lượng hữu hiệu để điều trị. Chế phẩm này được dùng dễ dàng trong

nhiều dạng liều lượng, chẳng hạn như loại dung dịch tiêm được mô tả ở trên, nhưng viên nang giải phóng thuốc và dạng tương tự cũng có thể được sử dụng.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa trong dung dịch trong nước, ví dụ, dung dịch cần phải được đệm một cách thích hợp nếu cần thiết và chất pha loãng lỏng trước hết được làm cho đẳng trương bằng nước muối hoặc glucoza đủ. Các dung dịch trong nước cụ thể này đặc biệt thích hợp để dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và trong màng bụng. Trong vấn đề này, môi trường trong nước tiệt trùng mà có thể được sử dụng đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ bản mô tả này. Ví dụ, một liều lượng có thể được hòa tan trong 1 ml của dung dịch NaCl đẳng trương và được bổ sung vào 1000 ml dịch truyền dưới da hoặc được tiêm ở vị trí truyền được đề xuất, (xem tài liệu ví dụ, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 và 1570-1580). Một số biến đổi của liều lượng sẽ cần thực hiện tùy thuộc vào tình trạng bệnh của đối tượng được điều trị. Người chịu trách nhiệm về việc sử dụng sẽ, trong trường hợp bất kỳ, xác định liều lượng thích hợp cho đối tượng cụ thể.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế được tạo chế phẩm trong hỗn hợp trị liệu để có chứa khoảng từ 0,01 đến 100 miligam, trong mỗi liều lượng hoặc khoảng chừng như vậy.

Ngoài kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể được tạo chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như tiêm trong tĩnh mạch hoặc trong cơ, các dạng dược dụng khác bao gồm, ví dụ viên nén hoặc chất rắn khác để dùng qua đường miệng; viên nang giải phóng theo thời gian; và dạng khác bất kỳ được sử dụng hiện nay.

Theo các phương án nhất định, việc sử dụng liposom và/hoặc hạt nano được dự tính để đưa polypeptit chẳng hạn như kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể vào trong tế bào chủ. Sự tạo thành và việc sử dụng liposom và/hoặc hạt nano đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Viên nang nano có thể thường là giữ hợp chất theo cách ổn định và có thể tái sản xuất. Để tránh các tác dụng phụ do sự quá tải polyme nội bào, các hạt siêu mịn này (kích thước khoảng 0,1 μm) thường được thiết kế bằng cách sử dụng polyme có thể bị thoái hóa in vivo. Hạt nano polyalkyl-xyanoacrylat có thể thoái hóa sinh học mà đáp ứng các yêu cầu này được dự tính để sử dụng trong sáng chế, và các hạt này có thể được tạo ra một cách dễ dàng.

Liposom được tạo thành từ phospholipit mà được phân tán trong môi trường nước và tự tạo thành túi hai lớp đồng tâm nhiều tấm (còn gọi là túi nhiều tấm (MLV)). MLV thường có đường kính nằm trong khoảng từ 25 nm đến 4 μm. Nghiền bằng siêu âm MLV dẫn đến sự tạo thành của túi đơn tấm nhỏ (SUV) có đường kính nằm trong khoảng từ 200 đến 500 Å, chứa dung dịch trong nước ở trong lõi. Đặc điểm vật lý của liposom phụ thuộc vào độ pH, độ mạnh ion và sự có mặt của các cation hóa trị hai.

Ngay khi dược phẩm được tạo chế phẩm, nó có thể được lưu trữ trong lọ tiệt trùng dưới dạng dung dịch, huyền phù, gel, nhũ tương, chất rắn, hoặc dưới dạng bột đehyđrat hóa hoặc khô lạnh. Các chế phẩm này có thể được lưu trữ ở dạng sẵn sàng để sử dụng hoặc ở dạng (ví dụ, khô lạnh) cần phải tái hoàn nguyên trước khi sử dụng.

Phương pháp điều trị và sử dụng

Các tác giả sáng chế đã trình bày một vài hợp chất đặc hiệu kép theo sáng chế, chẳng hạn như sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào T "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4","hz4B4x3E3" và "hz20G6x7G3–TL4" trên mô hình dòng tế bào khối u dương tính CD123. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã chứng minh khả năng của một vài hợp chất đặc hiệu kép theo sáng chế để hoạt hóa tế bào T trong sự có mặt của tế bào đích dẫn đến sự gây độc tế bào của tế bào khối u. Các tác giả sáng chế còn chứng minh sự hoạt hóa ở mức độ thấp của tế bào T trong sự vắng mặt của sự hoạt hóa tế bào T trong sự vắng mặt của tế bào đích.

Đã biết rõ rằng kháng thể kháng-CD123 đơn dòng trị liệu có thể dẫn đến sự cạn kiệt của tế bào mang kháng nguyên được nhận diện một cách đặc hiệu bởi kháng thể. Sự

cạn kiệt này có thể là qua trung gian thông qua ít nhất là ba cơ chế: sự gây độc tế bào qua trung gian kháng thể (ADCC), sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) và sự ức chế kháng khối u trực tiếp của sự phát triển khối u thông qua tín hiệu được tạo ra thông qua kháng nguyên được hướng đích bởi kháng thể. Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế gây ra sự gây độc tế bào trong tế bào biểu hiện CD123 bằng sự gây độc tế bào qua trung gian kháng thể (ADCC), sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC).

"Sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể" hoặc "CDC" dùng để chỉ sự dung giải của tế bào đích trong sự có mặt của bổ thể. Sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển được bắt đầu bằng liên kết của thành phần thứ nhất của hệ thống bổ thể với kháng thể mà được liên kết với kháng nguyên cùng nguồn của chúng. Để đánh giá sự hoạt hóa bổ thể, thử nghiệm CDC, ví dụ như được mô tả trong Gazzano-Santoro et al. (1997) có thể được thực hiện.

"Sự gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" hoặc "ADCC" dùng để chỉ dạng gây độc tế bào trong đó kháng thể được tiết ra được liên kết lên trên thụ thể Fc (FcR) có mặt trên các tế bào gây độc tế bào nhất định (ví dụ tế bào giết tự nhiên (NK), bạch cầu trung tính, và đại thực bào) làm cho các tế bào tác động gây độc tế bào này liên kết một cách đặc hiệu với tế bào đích mang kháng nguyên và tiếp đó giết chết tế bào đích. Để đánh giá hoạt tính ADCC của phân tử quan tâm, thử nghiệm ADCC *in vitro*, chẳng hạn như được mô tả trong Bằng sáng chế Mỹ Số 5,500,362 hoặc 5,821,337 có thể được thực hiện.

Như được mô tả ở trên trong phần "kháng thể kháng-CD3" kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế có sự hoạt hóa tế bào T thấp do đó chúng có tiềm năng trị liệu ở đối tượng để sử dụng làm chất kìm chế miễn dịch.

Ngoài ra, protein liên kết giống như kháng thể như xác định ở trên nhắm đến việc tăng cường đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân đối với khối u bằng cách hướng đích tế bào T vào tế bào khối u. Theo một phương án, protein liên kết giống như kháng thể như xác định ở trên hướng đích dưới đơn vị CD3ε của thụ thể tế bào T (TCR) ở bề mặt của tế bào T và nhánh kia hướng đích tế bào ung thư biểu hiện CD123, trong đó sự đồng ăn khớp của tế bào T và tế bào khối u bằng cấu trúc đặc hiệu kép dẫn đến sự tạo thành của khớp

phá hủy tế bào mà gây ra sự hoạt hóa tế bào T và dẫn đến sự giết chết tế bào khối u. Sự giết chết tế bào khối u có thể là qua trung gian ít nhất là hai cơ chế: Giết chết Perforin/Granzyme và Giết chết FasL/Fas, ví dụ Giết chết Perforin/Granzyme.

Do đó, theo một phương án sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn bao gồm bước cho đối tượng cần chúng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123, protein liên kết giống như kháng thể hoặc dược phẩm theo sáng chế như xác định ở trên trong phần "Dược phẩm".

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123, protein liên kết giống như kháng thể hoặc dược phẩm theo sáng chế để điều chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123, protein liên kết giống như kháng thể hoặc dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng.

Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "cá thể" được dùng thay thế lẫn nhau và có thể là, ví dụ, người hoặc động vật có vú không phải là người. Ví dụ, đối tượng là dơi; chồn sương; thỏ; họ mèo (mèo); họ chó (chó); động vật linh trưởng (khỉ), họ ngựa (ngựa); người, bao gồm nam giới, phụ nữ và trẻ em. Theo một phương án "đối tượng" dùng để chỉ người.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị", dùng để chỉ việc sử dụng để trị liệu (tức là trên đối tượng mắc bệnh nhất định) và có nghĩa là làm đảo ngược, làm thuyên giảm, ức chế sự tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh này. Do đó, điều trị không chỉ dùng để chỉ sự điều trị mà dẫn đến sự chữa trị hoàn toàn của bệnh, mà còn dùng để chỉ sự điều trị mà làm chậm sự tiến triển của bệnh và/hoặc kéo dài sự sống của đối tượng.

"Ngăn ngừa" có nghĩa là việc sử dụng để phòng ngừa (tức là trên đối tượng mẫn cảm với sự phát triển của bệnh nhất định).

Theo một phương án, "bệnh" hoặc "rối loạn" là tình trạng bệnh bất kỳ mà sẽ hưởng lợi từ việc điều trị bằng kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế. Theo một phương án, nó bao gồm các rối loạn hoặc bệnh cấp tính và mãn tính bao gồm các tình trạng bệnh lý mà khiến cho đối tượng mắc rối loạn đang được quan tâm. Thuật ngữ "cần điều trị" dùng để chỉ đối tượng đã mắc rối loạn cũng như là các đối tượng mà rối loạn cần phải được ngăn chặn.

Theo một phương án, "bệnh" hoặc "rối loạn" là tình trạng bệnh bất kỳ mà hưởng lợi từ việc điều trị bằng kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế. Do đó, theo một phương án, nó bao gồm bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch bệnh lý.

"Đáp ứng miễn dịch bệnh lý" trong ngữ cảnh của sáng chế là đáp ứng miễn dịch viêm.

Theo một phương án, bệnh, đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch bệnh lý, là bệnh tự miễn, bệnh liên quan đến sự cấy ghép, hoặc bệnh kết hợp với viêm.

Bệnh tự miễn là, ví dụ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng và bệnh tiểu đường typ 1 hoặc bệnh liên quan đến sự cấy ghép chẳng hạn như bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép (GVHD).

Do đó, theo một phương án, đối tượng đã được chẩn đoán là mắc bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch bệnh lý.

Theo một phương án, đối tượng đã được chẩn đoán là mắc bệnh tự miễn.

Theo phương án khác, rối loạn dùng để chỉ bệnh ung thư.

Theo phương án khác, bệnh ung thư dùng để chỉ ung thư máu, cụ thể là ung thư máu liên quan đến sự biểu hiện CD123.

Theo một phương án, sự biểu hiện của CD123 bởi tế bào ung thư được thử nghiệm một cách dễ dàng chẳng hạn bằng cách sử dụng kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, như được mô tả trong phần "Sử dụng để chẩn đoán" dưới đây.

"Bệnh ung thư máu liên quan đến sự biểu hiện CD123" bao gồm bệnh bạch cầu (chẳng hạn như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mãn tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tế bào tua và hội chứng rối loạn sinh tủy) và tình trạng tăng sinh lympho ác tính, khối u tế bào phân nhánh dạng tương bào mầm (BPDCN), bệnh tế bào mast hệ thống, bao gồm u lympho (chẳng hạn như đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, và u lympho thể nang tế bào nhỏ và tế bào lớn).

Như được mô tả ở trên trong phần 'kháng thể kháng-CD123" LSC biểu hiện rCD123.

Do đó, trong phương án liên quan, bệnh ung thư dùng để chỉ ung thư máu liên quan đến tế bào gốc bệnh bạch cầu.

Tình trạng bệnh ung thư máu liên quan đến tế bào gốc bệnh bạch cầu (LSC) mà cần điều trị theo sáng chế này bao gồm bệnh bạch cầu (chẳng hạn như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mãn tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, và hội chứng rối loạn sinh tủy) và tình trạng tăng sinh lympho ác tính, bao gồm u lympho (chẳng hạn như đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, và u lympho thể nang tế bào nhỏ và tế bào lớn).

Theo một khía cạnh của sáng chế, ung thư máu là bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML).

Theo một phương án, đối tượng đã được chẩn đoán là mắc AML.

Theo phương án khác, đối tượng đã được điều trị bằng hóa trị liệu đến khi thuyên giảm hoàn toàn nhưng bị tái phát.

"Sự tái phát" được xác định dưới dạng sự xuất hiện trở lại của AML sau khi thuyên giảm hoàn toàn.

"Sự thuyên giảm hoàn toàn" hoặc "CR" được xác định như sau: giá trị bình thường đối với bạch cầu trung tính (>1,0*10^9/l), hàm lượng haemoglobin bằng 10g/dl và số đếm

tiểu cầu (>100*10^9/l) và độc lập với sự truyền tế bào hồng cầu; tế bào non đầu dòng nhỏ hơn 5%, không có cụm hoặc sự tụ họp của tế bào non đầu dòng, và không có thanh Auer trên xét nghiệm tủy xương; và sự trưởng thành bình thường của tế bào máu (hình thái học; tủy đồ) và không có bệnh bạch cầu ngoài tủy.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế được dùng một mình hoặc kết hợp với chất ức chế sinh trưởng thích hợp bất kỳ.

"Lượng hữu hiệu để điều trị" của polypeptit theo sáng chế có nghĩa là lượng đủ của polypeptit để điều trị bệnh ung thư này, ở tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể áp dụng được cho việc điều trị y học bất kỳ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng tổng lượng sử dụng hàng ngày của polypeptit và hợp phần của sáng chế này sẽ được quyết định bởi bác sĩ tham gia trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý. Mức độ liều lượng hữu hiệu để điều trị cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm rối loạn được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn; hoạt tính của polypeptit cụ thể được sử dụng; hợp phần cụ thể được sử dụng, tuổi, khối lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân; thời gian dùng, đường dùng, và tốc độ bài tiết của polypeptit cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được dùng kết hợp hoặc đồng thời với polypeptit cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y tế. Ví dụ, đã biết rõ trong kỹ năng trong lĩnh vực đối với liều lượng bắt đầu của hợp chất ở mức độ thấp hơn so với mức độ yêu cầu để đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn và tăng từ từ liều lượng đến khi đạt được hiệu quả mong muốn.

Theo một phương án, hiệu quả của việc điều trị bằng kháng thể kháng-CD3, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế được thử nghiệm một cách dễ dàng *in vivo*, chẳng hạn trong mô hình chuột của bệnh ung thư và bằng cách đo, ví dụ, sự thay đổi của thể tích khối u giữa nhóm được điều trị và nhóm đối chứng.

Sử dụng để chẩn đoán

CD123 đã được báo cáo được biểu hiện quá mức trên bề mặt của nhiều loại u máu.

Do đó, CD123 tạo thành chất chỉ thị ung thư và, do đó, có tiềm năng để được sử dụng để xác định độ hữu hiệu của liệu pháp chống ung thư hoặc phát hiện sự tái phát của bệnh.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế được dùng làm thành phần của thử nghiệm trong trường hợp của liệu pháp hướng đích vào khối u biểu hiện CD123, để xác định độ nhạy cảm của bệnh nhân với chất trị liệu, giám sát độ hữu hiệu của liệu pháp chống ung thư hoặc phát hiện sự tái phát của bệnh sau khi điều trị. Cụ thể là, cùng một kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế được dùng cả làm thành phần của chất trị liệu và làm thành phần của thử nghiệm chẩn đoán.

Do đó, mục đích khác của sáng chế đề cập đến kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế để sử dụng để phát hiện *in vivo* sự biểu hiện CD123 ở đối tượng, hoặc để sử dụng để phát hiện *ex vivo* sự biểu hiện CD123 trong mẫu sinh học của đối tượng. Theo một phương án, sự phát hiện này được dự định, cụ thể là để:

a) chẩn đoán sự có mặt của bệnh ung thư ở đối tượng, hoặc

b) xác định độ nhạy cảm của bệnh nhân mắc bệnh ung thư với chất trị liệu hướng đích vào CD123, cụ thể là kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, hoặc

c) giám sát độ hữu hiệu của liệu pháp ung thư kháng-CD123 hoặc phát hiện sự tái phát ung thư sau liệu pháp ung thư kháng-CD123, cụ thể là đối với liệu pháp bằng kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế; bằng cách phát hiện sự biểu hiện của protein bề mặt CD123 trên tế bào khối u.

Theo một phương án, kháng thể được dự định để sử dụng *in vitro* hoặc *ex vivo*. Ví dụ, CD123 được phát hiện *in vitro* hoặc *ex vivo* trong mẫu sinh học thu được từ đối tượng, bằng cách sử dụng kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế. Việc sử dụng theo sáng chế cũng có thể là sử dụng *in vivo* . Ví dụ, kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế được dùng cho đối tượng và phức hợp kháng thể-tế

bào được phát hiện và/hoặc được định lượng, bằng cách đó phát hiện phức hợp này là chỉ thị của bệnh ung thư.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp *in vitro* hoặc *ex vivo* để phát hiện sự có mặt của bệnh ung thư ở đối tượng, có chứa các bước gồm có:

(a) cho mẫu sinh học của đối tượng tiếp xúc với kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, cụ thể là trong điều kiện đủ để kháng thể tạo thành phức hợp với mẫu sinh học này;

(b) đo hàm lượng của kháng thể được liên kết với mẫu sinh học này,

(c) phát hiện sự có mặt của bệnh ung thư bằng cách so sánh hàm lượng đo được của kháng thể đã được liên kết với đối chứng, hàm lượng tăng lên của kháng thể đã được liên kết so với đối chứng là chỉ thị của bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp *in vitro* hoặc *ex vivo* để xác định độ nhạy cảm của bệnh nhân mắc bệnh ung thư với chất trị liệu hướng đích vào CD123, cụ thể là với kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, mà phương pháp này có chứa các bước gồm có:

(a) cho mẫu sinh học của bệnh nhân mắc bệnh ung thư tiếp xúc với kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, cụ thể là trong điều kiện đủ để kháng thể tạo thành phức hợp với mẫu sinh học này;

(b) đo hàm lượng của kháng thể được liên kết với mẫu sinh học này,

(c) so sánh hàm lượng đo được của kháng thể đã được liên kết với mẫu sinh học này với hàm lượng của kháng thể được liên kết với đối chứng;

trong đó hàm lượng tăng lên của kháng thể đã được liên kết với mẫu sinh học này so với đối chứng là chỉ thị của bệnh nhân nhạy cảm với chất trị liệu hướng đích vào ít nhất là CD123.

Trong các phương pháp nêu trên, đối chứng có thể là mẫu sinh học bình thường, không ung thư thuộc cùng loại, hoặc giá trị tham chiếu được xác định là điển hình của hàm lượng kháng thể liên kết trong mẫu sinh học bìh thường thuộc cùng loại.

Theo một phương án, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế hữu dụng để chẩn đoán bệnh ung thư máu liên quan đến sự biểu hiện CD123 bao gồm bệnh bạch cầu (chẳng hạn như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mãn tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tế bào tua và hội chứng rối loạn sinh tủy) và tình trạng tăng sinh lympho ác tính, khối u tế bào phân nhánh dạng tương bào mầm (BPDCN), bệnh tế bào mast hệ thống, bao gồm u lympho (chẳng hạn như đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, và u lympho thể nang tế bào nhỏ và tế bào lớn).

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp *in vitro* hoặc *ex vivo* để giám sát độ hữu hiệu của liệu pháp ung thư kháng-CD123, có chứa các bước gồm có:

(a) cho mẫu sinh học của đối tượng đang trải qua liệu pháp ung thư kháng-CD123 tiếp xúc với kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, cụ thể là trong điều kiện đủ để kháng thể tạo thành phức hợp với mẫu sinh học này;

(b) đo hàm lượng của kháng thể được liên kết với mẫu sinh học này,

(c) so sánh hàm lượng đo được của kháng thể đã được liên kết với hàm lượng của kháng thể được liên kết với đối chứng;

trong đó hàm lượng giảm đi của kháng thể đã được liên kết với mẫu sinh học này so với đối chứng là chỉ thị của độ hữu hiệu của liệu pháp ung thư kháng-CD123 này.

Trong phương pháp này, hàm lượng tăng lên của kháng thể đã được liên kết với mẫu sinh học so với đối chứng là chỉ thị của sự không hiệu quả của liệu pháp ung thư kháng-CD123.

Đối chứng cụ thể là mẫu sinh học thuộc cùng loại như mẫu sinh học được đưa đi phân tích, nhưng thu được từ đối tượng vào thời gian trước đó, trong quá trình diễn ra của liệu pháp ung thư kháng-CD123.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp *in vitro* hoặc *ex vivo* để phát hiện sự tái phát ung thư sau liệu pháp ung thư kháng-CD123, có chứa các bước gồm có:

(a) cho mẫu sinh học của đối tượng đã hoàn thành liệu pháp ung thư kháng-CD123 tiếp xúc với kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế, cụ thể là trong điều kiện đủ để kháng thể tạo thành phức hợp với mẫu sinh học này;

(b) đo hàm lượng của kháng thể được liên kết với mẫu sinh học này,

(c) so sánh hàm lượng đo được của kháng thể đã được liên kết với hàm lượng của kháng thể được liên kết với đối chứng;

trong đó hàm lượng tăng lên của kháng thể đã được liên kết với mẫu sinh học so với đối chứng là chỉ thị của sự tái phát ung thư sau liệu pháp ung thư kháng-CD123.

Đối chứng cụ thể là mẫu sinh học thuộc cùng loại như mẫu sinh học được đưa đi phân tích, nhưng thu được từ đối tượng vào thời gian trước, ngay khi hoặc sau khi hoành thành liệu pháp ung thư kháng-CD123.

Liệu pháp ung thư kháng-CD123 cụ thể là liệu pháp có sử dụng kháng thể kháng-CD123 hoặc protein liên kết giống như kháng thể hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế. Liệu pháp ung thư kháng-CD123 hướng đích vào bệnh ung thư biểu hiện CD123, cụ thể là bệnh ung thư máu liên quan đến sự biểu hiện CD123 bao gồm bệnh bạch cầu (chẳng hạn như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mãn tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tế bào tua và hội chứng rối loạn sinh tủy) và tình trạng tăng sinh lympho ác tính, khối u tế bào phân nhánh dạng tương bào mầm (BPDCN), bệnh tế bào mast hệ thống, bao gồm u lympho (chẳng hạn như đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, và u lympho thể nang tế bào nhỏ và tế bào lớn).

Theo một phương án, kháng-CD123 theo sáng chế được gắn nhãn bằng phân tử hoặc chất có thể phát hiện được, chẳng hạn như phân tử huỳnh quang, phân tử phóng xạ hoặc nhãn khác bất kỳ đã biết mà tạo ra tín hiệu (trực tiếp hoặc gián tiếp).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được gắn nhãn", đối với kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế, được dự định là bao hàm việc gắn nhãn trực tiếp của kháng thể kháng-CD123 bằng cách ghép nối (tức là, liên kết vật lý) chất có thể phát hiện được, chẳng hạn như chất phóng xạ hoặc a chất huỳnh quang (ví dụ fluoresxein isothioxyanat (FITC) hoặc phycoerythrin (PE) hoặc Inđoxyanin (Cy5)) vào polypeptit, cũng như là việc gắn nhãn gián tiếp của polypeptit bằng cách phản ứng với chất có thể phát hiện được.

Theo phương án khác, kháng thể kháng-CD123 theo sáng chế được gắn nhãn bằng phân tử phóng xạ bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ các phân tử phóng xạ bao gồm nhưng không giới hạn ở nguyên tử phóng xạ đối với các nghiên cứu chụp nhấp nháy chẳng hạn như I^{123}, I^{124}, In^{111}, Re^{186}, Re^{188}, Tc^{99}. Trong một ví dụ, polypeptit theo sáng chế cũng được gắn nhãn bằng nhãn spin để chụp ảnh cộng hưởng từ nhân (NMR) (cũng đã biết dưới dạng chụp ảnh cộng hưởng từ, MRI), chẳng hạn như iot-123, inđi-111, flo-19, cacbon-13, nitơ-15, oxy-17, gađolini, mangan hoặc sắt.

"Mẫu sinh học" bao hàm nhiều loại mẫu thu được từ đối tượng và có thể được sử dụng trong thử nghiệm chẩn đoán hoặc giám sát. Mẫu sinh học bao gồm nhưng không giới hạn ở máu và các mẫu chất lỏng khác có nguồn gốc sinh học, các mẫu mô rắn chẳng hạn như mảnh sinh thiết hoặc môi trường nuôi cấy mô hoặc tế bào có nguồn gốc từ đó, và con cháu của chúng. Do đó, mẫu sinh học bao hàm các mẫu lâm sàng, tế bào trong môi trường nuôi cấy, dịch nổi bề mặt tế bào, dịch tan tế bào, huyết thanh, huyết tương, dịch lỏng sinh học, và mẫu mô, cụ thể là mẫu khối u.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp *in vivo* để phát hiện sự có mặt của bệnh ung thư ở đối tượng, có chứa các bước gồm có:

a) dùng kháng thể theo sáng chế đã được gắn nhãn có thể phát hiện được cho bệnh nhân;

b) phát hiện sự khu trú của kháng thể đã được gắn nhãn có thể phát hiện được trong bệnh nhân bằng cách chụp ảnh.

Theo một phương án, kháng thể theo sáng chế hữu dụng để xác định giai đoạn của bệnh ung thư (ví dụ, trong chụp ảnh phóng xạ). Chúng được sử dụng, ví dụ, một mình hoặc kết hợp với chất chỉ thị ung thư khác.

Các thuật ngữ "sự phát hiện" hoặc "được phát hiện" như dùng trong bản mô tả này bao gồm sự phát hiện định tính và/hoặc định lượng (đo hàm lượng) có hoặc không tham chiếu đến đối chứng.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "chẩn đoán", như dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là xác định bản chất của tình trạng bệnh y học nhằm xác định bệnh lý ảnh hưởng đến đối tượng từ một số dữ liệu thu thập được.

Trong phương pháp này, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu hiện CD123 như xác định ở trên.

Bộ kit

Cuối cùng, sáng chế còn đề xuất bộ kit có chứa ít nhất là một kháng thể kháng-CD3, ít nhất là một kháng thể kháng-CD123 hoặc ít nhất là một protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế. Bộ kit chứa kháng thể kháng-CD123 hoặc kháng thể kháng-CD3 theo sáng chế dùng để phát hiện protein bề mặt CD123 hoặc CD3, hoặc dùng trong thử nghiệm trị liệu hoặc chẩn đoán. Bộ kit theo sáng chế có thể chứa polypeptit hoặc kháng thể kháng-CD3, ít nhất là một kháng thể kháng-CD123 hoặc ít nhất là một protein liên kết giống như kháng thể được ghép cặp với chất đỡ rắn, ví dụ, tấm hoặc viên nuôi cấy mô (ví dụ, viên Sepharoza). Bộ kit có thể được đề xuất mà chứa kháng thể để phát hiện và định lượng protein bề mặt CD123 hoặc CD3 *in vitro*, ví dụ trong thẩm tách ELISA hoặc thẩm tách Western. Theo một phương án, kháng thể hữu dụng để phát hiện và được cung cấp với nhãn chẳng hạn như huỳnh quang hoặc nhãn phóng xạ.

Theo một phương án, sáng chế bao hàm bộ kit để sản xuất đơn vị sử dụng đơn liều. Mỗi bộ kit có thể chứa cả vật chứa thứ nhất có protein khô và vật chứa thứ hai có chế

phẩm trong nước. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là bộ kit chứa ống tiêm đã được nhồi sẵn một ngăn hoặc nhiều ngăn (ví dụ, ống tiêm dịch lỏng và ống tiêm lyo).

Trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ "có chứa" cần được hiểu là bao hàm tất cả các dấu hiệu được đề cập cụ thể cũng như là các dấu hiệu tùy chọn, bổ sung, không cụ thể. Như được dùng trong bản mô tả này, việc sử dụng thuật ngữ "có chứa" cũng bộc lộ phương án trong đó không có dấu hiệu nào không phải là dấu hiệu được đề cập cụ thể có mặt (*tức là* "gồm có"). Ngoài ra mạo từ không xác định không loại trừ số nhiều. Thực tế đơn thuần là các số đo nhất định được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc khác biệt lẫn nhau không chỉ ra rằng sự kết hợp của các số đo này không thể được sử dụng để mang lại lợi ích.

Bây giờ sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các hình vẽ và các ví dụ dưới đây. Tất cả các tài liệu văn bản và các tài liệu sáng chế viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây để tham khảo. Mặc dù sáng chế được minh họa và được mô tả chi tiết trong phần mô tả ở trên, các ví dụ được xem là để minh họa hoặc làm ví dụ và không làm giới hạn sáng chế.

MÔ TẢ VẮN TẮT CÁC TRÌNH TỰ

SEQ ID NO: 1 thể hiện trình tự axit amin của protein CD3ε ở người nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P07766.

SEQ ID NO: 2 thể hiện trình tự axit amin của protein CD3ε *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập Q95LI5.

SEQ ID NO: 3 thể hiện trình tự axit amin của thể dung hợp Fc được gắn đuôi His CD3ε ở người trưởng thành có chứa các axit amin từ 23 đến 126 của protein CD3ε ở người nguyên chiều dài kiểu dại.

SEQ ID NO: 4 thể hiện trình tự axit amin của thể dung hợp Fc CD3ε *ở Macaca fascicularis* trưởng thành có chứa các axit amin từ 23 đến 117 của protein CD3ε *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài kiểu dại (SEQ ID NO:2) chứa một sự hoán đổi Ala thành Val ở vị trí axit amin 35 so với vị trí axit amin 57 của trình tự kiểu dại.

SEQ ID NO: 5 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "20G6-F3".

SEQ ID NO: 6, 7 và 8 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể "20G6-F3".

SEQ ID NO: 9 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể "20G6-F3".

SEQ ID NO: 10 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể "20G6-F3", "11D7-C3", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9, "10F4-C10", "18G9-H11", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "8C2-F7", "20E5-F10" và "3H6-D2".

SEQ ID NO: 11 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể "20G6-F3", "4B4-D7" , "11H3-E5" , "13H2-C2", "13C1-F6", "10F4-C10", "4E7-C9", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "20E5-F10" và "3H6-D2".

SEQ ID NO: 12 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "4B4-D7".

SEQ ID NO: 13 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H của cái gọi là kháng thể "4B4-D7", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "10F4-C10", "18G9-H11", "4E7-C9", "11F3-B9", "16F8-A7", "11F9-F8", "20B5-F10" và "3H6-D2".

SEQ ID NO: 14 và 15 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể "4B4-D7".

SEQ ID NO: 16 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể "4B4-D7".

SEQ ID NO: 17 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể "4B4-D7", "11H3-E5" và "11F3-B9".

SEQ ID NO: 18 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "4E7-C9".

SEQ ID NO: 19 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của cái gọi là kháng thể "4E7-C9", "18F5-H10", "20E5-F10" và "3H6-D2".

SEQ ID NO: 20 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể "4E7-C9".

SEQ ID NO: 21 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể "4E7-C9".

SEQ ID NO: 22 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H của cái gọi là kháng thể "4E7-C9".

SEQ ID NO: 23 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "18F5-H10".

SEQ ID NO: 24 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H của cái gọi là kháng thể "18F5-H10".

SEQ ID NO: 25 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể "18F5-H10".

SEQ ID NO: 26 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể "18F5-H10".

SEQ ID NO: 27 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18F5-H10".

SEQ ID NO: 28 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18F5-H10", "11D7-C3", "1E6-C9" và "10E6-G6".

SEQ ID NO: 29 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5".

SEQ ID NO: 30 và 31 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5".

SEQ ID NO: 32 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5" và "3G5-E10".

SEQ ID NO: 33 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5".

SEQ ID NO: 34 và 35 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12D2-E5".

SEQ ID NO: 36 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11D7-C3".

SEQ ID NO: 37 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "18G9-H11", "11F3-B9", "16F8-A7", "11F9-F8" và "20B5-F10".

SEQ ID NO: 38 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11D7-C3".

SEQ ID NO: 39 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11D7-C3".

SEQ ID NO: 40 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11H3-E5".

SEQ ID NO: 41 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11H3-E5".

SEQ ID NO: 42 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11H3-E5".

SEQ ID NO: 43 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13H2-C2".

SEQ ID NO: 44 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13H2-C2".

SEQ ID NO: 45 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13H2-C2".

SEQ ID NO: 46 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13C1-F6" và "11F9-F8".

SEQ ID NO: 47 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là "13C1-F6", "10E6-G6" và kháng thể kháng-CD3 "11F9-F8".

SEQ ID NO: 48 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "13H2-C2".

SEQ ID NO: 49 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18H11-F10".

SEQ ID NO: 50, 51 và 52 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18H11-F10".

SEQ ID NO: 53 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18H11-F10".

SEQ ID NO: 54 và 55 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18H11-F10".

SEQ ID NO: 56 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "1E6-C9".

SEQ ID NO: 57 và 58 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "1E6-C9".

SEQ ID NO: 59 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "1E6-C9".

SEQ ID NO: 60 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10F4-C10".

SEQ ID NO: 61 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10F4-C10".

SEQ ID NO: 62 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10F4-C10".

SEQ ID NO: 63 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10E6-G6".

SEQ ID NO: 64 và 65 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10E6-G6".

SEQ ID NO: 66 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10E6-G6".

SEQ ID NO: 67 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "10E6-G6".

SEQ ID NO: 68 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18G9-H11".

SEQ ID NO: 69 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18G9-H11".

SEQ ID NO: 70 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18G9-H11".

SEQ ID NO: 71 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18G9-H11".

SEQ ID NO: 72 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F3-B9".

SEQ ID NO: 73 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F3-B9".

SEQ ID NO: 74 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12G3-E8".

SEQ ID NO: 75, 76 và 77 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12G3-E8".

SEQ ID NO: 78 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "12G3-E8".

SEQ ID NO: 79 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "5B1-G2".

SEQ ID NO: 80 và 81 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "5B1-G2".

SEQ ID NO: 82 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "5B1-G2".

SEQ ID NO: 83 thể hiện trình tự axit amin của a part của miền biến đổi của chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "16F8-A7".

SEQ ID NO: 84 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "16F8-A7" và "11F3-B9".

SEQ ID NO: 85 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "16F8-A7".

SEQ ID NO: 86 thể hiện trình tự axit amin của protein CD3δ nguyên chiều dài ở người, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P04234.

SEQ ID NO: 87 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F9-F8".

SEQ ID NO: 88 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "11F9-F8".

SEQ ID NO: 89 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3G5-E10".

SEQ ID NO: 90 và 91 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3G5-E10".

SEQ ID NO: 92 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3G5-E10".

SEQ ID NO: 93 và 94 thể hiện trình tự của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3G5-E10".

SEQ ID NO: 95 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "9D7-F3".

SEQ ID NO: 96, 97 và 98 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "9D7-F3".

SEQ ID NO: 99 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "9D7-F3".

SEQ ID NO: 100 và 101 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "9D7-F3" và "6C9-C9".

SEQ ID NO: 102 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8C2-F7".

SEQ ID NO: 103, 104 và 105 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8C2-F7".

SEQ ID NO: 106 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8C2-F7".

SEQ ID NO: 107 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20E5-F10".

SEQ ID NO: 108 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20E5-F10".

SEQ ID NO: 109 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20E5-F10".

SEQ ID NO: 110 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20B5-F10".

SEQ ID NO: 111 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20B5-F10".

SEQ ID NO: 112 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20B5-F10".

SEQ ID NO: 113 và 114 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20B5-F10".

SEQ ID NO: 115 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "6C9-C9".

SEQ ID NO: 116, 117 và 118 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "6C9-C9".

SEQ ID NO: 119 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "6C9-C9".

SEQ ID NO: 120 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "6C9-C9".

SEQ ID NO: 121 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3E8-G1".

SEQ ID NO: 122, 123 và 124 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3E8-G1"

SEQ ID NO: 125 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3E8-G1".

SEQ ID NO: 126 và 127 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3E8-G1".

SEQ ID NO: 128 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3H6-D2".

SEQ ID NO: 129 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3H6-D2".

SEQ ID NO: 130 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "3H6-D2".

SEQ ID NO: 131 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8H2".

SEQ ID NO: 132 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8H2".

SEQ ID NO: 133 và 134 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "8H2".

SEQ ID NO: 135 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 136 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 137 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 138 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1d của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 139 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 140 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 141 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 142 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của biến thể VL1c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 143 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1d của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 144 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 145 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 146 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 147 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2d của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 148 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 149 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 150 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 151 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2d của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 152 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH3a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 153 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH3b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 154 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL3a của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 155 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL3b của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 156 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL3c của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 157 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL3d của kháng thể kháng-CD3 "20G6" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 158 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1A của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 159 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1B của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 160 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2A của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 161 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2B của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 162 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Cmodif1 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 163 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Cmodif2 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 164 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Cmodif3 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 165 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Amodif1 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 166 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Amodif2 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 167 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Amodif3 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 168 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2C của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 169 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2D của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 170 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2F của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 171 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1A của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 172 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1B của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 173 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2A của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 174 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2B của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 175 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6Bmodif1 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 176 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6Bmodif2 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 177 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6Amodif1 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 178 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6Amodif2 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 179 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6Amodif3 của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 180 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6C của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 181 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH6D của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 182 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL D7-VK3mut của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 183 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH D7-VH1mut của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 184 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của các biến thể VL1B, VL2B, VL1Cmodif3 và VL2F của kháng thể kháng-CD3 "4B4" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 185 thể hiện trình tự axit amin của protein CD3γ ở người nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P09693.

SEQ ID NO: 186 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nặng của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3".

SEQ ID NO: 187 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3".

SEQ ID NO: 188 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nặng của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4E7-C9".

SEQ ID NO: 189 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4E7-C9".

SEQ ID NO: 190 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nặng của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4B4-D7".

SEQ ID NO: 191 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "4B4-D7".

SEQ ID NO: 192 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nặng của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18F5-H10".

SEQ ID NO: 193 thể hiện trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của Fab của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "18F5-H10".

SEQ ID NO: 194 thể hiện trình tự axit amin của protein CD123 ở người nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu NCBI với số NP_002174.1 và từ cơ sở dữ liệu Uniprot với số P26951.

SEQ ID NO: 195 thể hiện trình tự axit amin của protein CD123 *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài, bao gồm peptit tín hiệu, như có sẵn từ cơ sở dữ liệu GenBank với số EHH61867.1 và cơ sở dữ liệu Uniprot với số G8F3K3.

SEQ ID NO: 196 thể hiện trình tự axit amin của thể dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 ở người trưởng thành có chứa các axit amin từ 22 đến 305 của protein CD123 ở người nguyên chiều dài (SEQ ID NO: 194).

SEQ ID NO: 197 thể hiện trình tự axit amin của thể dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 *ở Macaca fascicularis* trưởng thành có chứa các axit amin từ 22 đến 305 của protein CD123 *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài (SEQ ID NO: 195).

SEQ ID NO: 198 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5".

SEQ ID NO: 199 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5" và "8B11-B7".

SEQ ID NO: 200 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5" và "6D6-B8".

SEQ ID NO: 201 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7" và "9F6-G3".

SEQ ID NO: 202 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5".

SEQ ID NO: 203 và 204 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5".

SEQ ID NO: 205 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2B8-F3".

SEQ ID NO: 206, 207 và 208 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2B8-F3".

SEQ ID NO: 209 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2B8-F3".

SEQ ID NO: 210 và 211 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2B8-F3".

SEQ ID NO: 212 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2F8-D6".

SEQ ID NO: 213, 214 và 215 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2F8-D6".

SEQ ID NO: 216 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2F8-D6".

SEQ ID NO: 217 và 218 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "2F8-D6".

SEQ ID NO: 219 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3B10-E6".

SEQ ID NO: 220, 221 và 222 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3B10-E6".

SEQ ID NO: 223 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3B10-E6".

SEQ ID NO: 224 và 225 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3B10-E6".

SEQ ID NO: 226 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3".

SEQ ID NO: 227, 228 và 229 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3".

SEQ ID NO: 230 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3".

SEQ ID NO: 231 và 232 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3-D3".

SEQ ID NO: 233 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "5A5-B4".

SEQ ID NO: 234, 235 và 236 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "5A5-B4".

SEQ ID NO: 237 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "5A5-B4".

SEQ ID NO: 238 và 239 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "5A5-B4".

SEQ ID NO: 240 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6B10-E4".

SEQ ID NO: 241, 242 và 243 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6B10-E4".

SEQ ID NO: 244 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6B10-E4".

SEQ ID NO: 245 và 246 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6B10-E4".

SEQ ID NO: 247 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4".

SEQ ID NO: 248, 249 và 250 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4".

SEQ ID NO: 251 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4" và "9B8-G6".

SEQ ID NO: 252 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4" và "9B8-G6".

SEQ ID NO: 253 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4", "9B8-G6" và "9D7-G3".

SEQ ID NO: 254 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6D6-B8".

SEQ ID NO: 255 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6D6-B8".

SEQ ID NO: 256 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6D6-B8".

SEQ ID NO: 257 và 258 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6D6-B8".

SEQ ID NO: 259 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "8B11-B7".

SEQ ID NO: 260 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "8B11-B7".

SEQ ID NO: 261 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "8B11-B7".

SEQ ID NO: 262 và 263 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "8B11-B7".

SEQ ID NO: 264 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9B8-G6".

SEQ ID NO: 265 và 266 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9B8-G6" và "9D7-C8".

SEQ ID NO: 267 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9B8-G6".

SEQ ID NO: 268 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9D7-C8".

SEQ ID NO: 269 thể hiện trình tự axit amin của CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9D7-C8".

SEQ ID NO: 270 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9D7-C8".

SEQ ID NO: 271 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9D7-C8".

SEQ ID NO: 272 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9F6-G3".

SEQ ID NO: 273 và 274 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9F6-G3".

SEQ ID NO: 275 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9F6-G3".

SEQ ID NO: 276 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "9F6-G3".

SEQ ID NO: 277 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH_G45A của kháng thể kháng-CD123 "3E3".

SEQ ID NO: 278 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VHmDG của kháng thể kháng-CD123 "3E3".

SEQ ID NO: 279 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của biến thể VHmDG của kháng thể kháng-CD123 "3E3" và CDR2-H của biến thể VH1Fm2DG của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 280 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1A của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 281 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1B của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 282 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1C của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 283 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1D của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 284 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1E của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 285 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1F của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 286 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1G của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 287 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1Fm1 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 288 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1Fm2 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 289 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1Fm2DG của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 290 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1Dm1 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 291 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH1Em1 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người

SEQ ID NO: 292 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1A của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 293 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1B của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 294 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1C của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 295 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1D của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 296 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1E của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 297 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1F của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 298 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1G của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 299 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Fm1 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 300 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL1Fm2 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 301 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH2A của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 302 thể hiện trình tự axit amin biến thể VH VH3A của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 303 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2A của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 304 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2Am1 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 305 thể hiện trình tự axit amin biến thể VL VL2Am2 của kháng thể kháng-CD123 "3E3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 306 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6".

SEQ ID NO: 307 thể hiện trình tự axit amin của cầu nối L1 của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" và CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4" CODV-Fab

SEQ ID NO: 308 thể hiện trình tự axit amin của miền chuỗi nhẹ biến đổi của 7G3 thể hiện miền V_{D1} hoặc V_{D2} của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và CODV- Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 309 thể hiện trình tự axit amin của cầu nối L2 của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" và CODV- Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 310 thể hiện trình tự axit amin CL của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và "hz4B4x3E3".

SEQ ID NO: 311 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6".

SEQ ID NO: 312 thể hiện trình tự axit amin của miền chuỗi nặng biến đổi của 7G3 thể hiện trong bản mô tả này miền V_{H1} hoặc V_{H2} của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và CODV- Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 313 thể hiện trình tự axit amin C_{H1} của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3".

SEQ ID NO: 314 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3 x 4E7".

SEQ ID NO: 315 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x4E7".

SEQ ID NO: 316 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x4B4".

SEQ ID NO: 317 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x4B4".

SEQ ID NO: 318 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x18F5".

SEQ ID NO: 319 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x18F5".

SEQ ID NO: 320 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3".

SEQ ID NO: 321 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3".

SEQ ID NO: 322 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab 7G3xhz4B4".

SEQ ID NO: 323 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3xhz4B4".

SEQ ID NO: 324 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit có công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz4B4x3E3".

SEQ ID NO: 325 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz4B4x3E3".

SEQ ID NO: 326 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức I của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3 TL4".

SEQ ID NO: 327 thể hiện trình tự axit amin F_{c2} của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 328 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức III của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 329 thể hiện trình tự axit amin CH1 của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 330 thể hiện trình tự axit amin F_c của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4".

SEQ ID NO: 331 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 332 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO:333 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2" dựa

trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 334 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO:335 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 336 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", ", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO:337 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 338 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 339 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR3-L của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 340 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4", 9B8-G6", "9D7-C8" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 341 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR2-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO:342 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR3-H của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 343 thể hiện trình tự liên ứng đối với CDR1-L của kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3" dựa trên sự sắp xếp thẳng hàng trình tự.

SEQ ID NO: 344 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 345 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 346 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Thr-Val-Ala-Ala-Pro).

SEQ ID NO: 347 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gln-Pro-Lys-Ala-Ala).

SEQ ID NO: 348 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gln-Arg-Ile-Glu-Gly).

SEQ ID NO: 349 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser).

SEQ ID NO: 350 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser).

SEQ ID NO: 351 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys).

SEQ ID NO: 352 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối và đuôi His được bổ sung ở đầu tận cùng C vào polypeptit theo công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và "hz4B4x3E3" tương ứng với trình tự bản lề và đuôi His ví dụ được dùng để tinh chế.

SEQ ID NO: 353 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của biến thể của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "3E3".

SEQ ID NO: 354 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 355 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Ser-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 356 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 357 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 358 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser).

SEQ ID NO: 359 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Lys-Thr-His-Thr).

SEQ ID NO: 360 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Lys-Thr-His-Thr-Ser).

SEQ ID NO: 361 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser).

SEQ ID NO: 362 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro).

SEQ ID NO: 363 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Ser-Asp-Lys-Thr-

His-Thr-Ser-Pro).

SEQ ID NO: 364 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro).

SEQ ID NO: 365 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser)

SEQ ID NO: 366 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser).

SEQ ID NO: 367 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro)

SEQ ID NO: 368 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro)

SEQ ID NO: 369 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly).

SEQ ID NO: 370 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly).

SEQ ID NO: 371 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly).

SEQ ID NO: 372 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly)

SEQ ID NO: 373 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly).

SEQ ID NO: 374 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Gly-Glu-Pro-Lys-Ser-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Ser-Pro-Pro-Ser-Pro-Gly-Gly-Gly)

SEQ ID NO: 375, 376 và 377 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H, CDR2-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể "7G3".

SEQ ID NO: 378 và 379 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-L và CDR3-L của cái gọi là kháng thể "7G3".

SEQ ID NO: 380 thể hiện trình tự axit amin của biến thể của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "7G3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 381 và 382 thể hiện trình tự axit amin của CDR1-H và CDR3-H của cái gọi là kháng thể "7G3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 383 thể hiện trình tự axit amin của biến thể khác của miền biến đổi chuỗi nặng của cái gọi là kháng thể "7G3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 384 thể hiện trình tự axit amin của CDR2-H của một trong số các cái gọi là kháng thể "7G3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO: 385 thể hiện trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của cái gọi là kháng thể "7G3" được làm cho giống người.

SEQ ID NO:386 thể hiện trình tự axit amin SEQ ID NO:1 như được thể hiện trong WO2015026892.

SEQ ID NO: 387 thể hiện trình tự axit amin SEQ ID NO:3 như được thể hiện trong WO2015026892.

SEQ ID NO: 388 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức I của cái gọi là các protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6xhz7G3", CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3" and CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 389 thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối (Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly).

SEQ ID NO: 390 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" .

SEQ ID NO: 391 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức IV của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 392 thể hiện trình tự axit amin của vùng F_{c2} của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 393 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức III của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 394 thể hiện trình tự axit amin của vùng F_c của cái gọi là CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3". SEQ ID NO: 395 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 396 thể hiện trình tự axit amin của vùng F_c của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 397 thể hiện trình tự axit amin của mỏm cụt Fc (Fc_3) của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 398 thể hiện trình tự axit amin của mỏm cụt Fc (Fc_3) của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 399 thể hiện trình tự axit amin của polypeptit theo công thức II của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3".

SEQ ID NO: 400 thể hiện trình tự axit amin của mỏm cụt Fc (Fc_3) của cái gọi là protein liên kết giống như kháng thể CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3".

MÔ TẢ VẮN TẮT CÁC HÌNH VẼ

Hình 1: Sự sắp xếp thẳng hàng trình tự của vùng VH của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2".

Hình 2: Sự sắp xếp thẳng hàng trình tự của vùng VL của cái gọi là kháng thể kháng-CD3 "20G6-F3", "4B4-D7", "4E7-C9", "18F5-H10", "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "10E6-G6", "18G9-H11", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "20E5-F10", "20B5-F10", "3H6-D2".

Hình 3: Sự sắp xếp thẳng hàng trình tự của các vùng VH và VL của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", ", "9F6-G3".

Hình 4: Sự sắp xếp thẳng hàng trình tự của các vùng VH và VL của cái gọi là kháng thể kháng-CD123 "6C10-C4", 9B8-G6", "9D7-C8".

Hình 5 và Hình 7: CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3" IV Q3d ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người làm ức chế sự phát triển khối u Molm13 trong toàn bộ cơ thể ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm.

Hình 6 và Hình 8: CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3" IV Q3d ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người là liên quan đến sự thoái biến khối u ở các xương dài ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm.

Hình 9 và Hình 11: CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" IV ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người ức chế sự phát triển khối u.

Hình 10 và Hình 12: CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" IV ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người có liên quan đến sự thoái biến khối u ở các xương dài.

Hình 13 và Hình 15: CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" CIP ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người ức chế sự phát triển khối u toàn bộ cơ thể ở liều lượng bằng 0,13 nmol/Kg/ngày hoặc cao hơn.

Hình 14 và Hình 16: CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" CIP ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người ức chế sự phát triển khối u ở các xương dài ở liều lượng bằng 0,13 nmol/Kg/ngày hoặc cao hơn.

Hình 17: Sự thể hiện dưới dạng sơ đồ của cấu trúc của CODV-Ig, CODV-Fab-TL và CODV-Fab-OL (thể hiện thêm đột biến LALA (khi Fc của khung IgG1 được sử dụng) và đột biến Ụ-trong-Lỗ).

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Ví dụ 1: Sự tạo ra kháng thể

1.1 Cấu trúc của plasmit biểu hiện thể dung hợp hCD3ε/δ-hFc (CD3ed-Fc)

Sử dụng cADN chứa plasmit làm khuôn, protein dung hợp CD3ε và CDδ ở người và *ở Macaca fascicularis* được tạo ra, như được mô tả chi tiết dưới đây, trong khung đọc với vùng không đổi chuỗi nặng bao gồm vùng bản lề, miền CH2 và CH3 của globulin miễn dịch ở người IgG có mang thêm đuôi 8 x His hoặc Strep-II để tinh chế nối tiếp tùy chọn.

Sử dụng ADN hệ gen ở người làm khuôn, miền ngoại bào dưới đơn vị CD3ε ở người và CDδ ở người được khuếch đại, bao gồm trình tự tín hiệu. Các sản phẩm PCR được phân cắt và được tinh chế được khuếch đại thu được được kết hợp bằng PCR nối và được nối vào vật truyền biểu hiện ở động vật có vú pXL bằng phương pháp InFusion bằng cách sử dụng vị trí NheI và HindIIIII. Mỗi dưới đơn vị được tách dòng trên một plasmit. Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi His CD3ε ở người trưởng thành thu được trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 3. Các axit amin từ 1 đến 104 của SEQ ID NO: 3 tương ứng với các axit amin từ 23 đến 126 của protein CD3ε ở người nguyên chiều dài kiểu dại (trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 1, có sẵn trong cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập P07766) và do đó miền ngoại bào của CD3ε ở người.

Sử dụng ADN hệ gen khỉ cynomolgus làm khuôn, các miền ngoại bào CD3ε và CD3δ *ở Macaca fascicularis* được khuếch đại, bao gồm trình tự tín hiệu. Các sản phẩm PCR được phân cắt và được tinh chế được khuếch đại thu được được kết hợp bằng PCR nối và được nối vào vật truyền biểu hiện ở động vật có vú pXL bằng phương pháp InFusion bằng cách sử dụng NheI và HindIII. Mỗi dưới đơn vị được tách dòng trên một plasmit. Trình tự thu được đối với protein dung hợp Fc CD3ε *ở Macaca fascicularis* trưởng thành được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 4. Các axit amin từ 1 đến 95 của SEQ ID NO: 3 tương ứng với các axit amin từ 23 đến 117 của protein CD3ε *ở Macaca*

fascicularis nguyên chiều dài và do đó có chứa miền ngoại bào của CD3ε *ở Macaca fascicularis* nguyên chiều dài kiểu dại (trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 2, có sẵn trong cơ sở dữ liệu Uniprot với mã số truy cập Q95LI5). Protein dung hợp được tách dòng còn chứa một sự hoán đổi Alanin thành Valin ở vị trí axit amin 35 so với vị trí axit amin 57 của trình tự kiểu dại.

1.2 Sự biểu hiện và sự tinh chế của CD3ed-Fc ở người và ở cyno

Tế bào HEK293 Freestyle sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy huyền phù không chứa huyết thanh F17 (Life) được chuyển nạp tạm thời bằng plasmit biểu hiện. Sự đồng chuyển nạp của cả hai plasmit thể hiện dưới đơn vị miền ngoại bào (ECD) CD3ε và CD3δ được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nạp Cellfectin (Life). Tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 7 ngày. Dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy chứa protein tái tổ hợp được thu hoạch bằng cách ly tâm và được làm sạch bằng cách lọc (0,22 µm).

Để tinh chế, biến thể protein dung hợp Fc được bắt giữ trên chất nền protein A (GE) và được rửa giải bằng sự dịch chuyển độ pH. Sau khi đánh bóng protein bằng sắc ký loại trừ kích thước (SEC) bằng cách sử dụng Superdex 200 (GE) và bước cô siêu lọc cuối cùng protein được dùng cho các thử nghiệm khác.

Đime khác loại ở người được cho bổ sung lên cột His-Trap (GE) sau khi bắt giữ trên protein A và được loại muối. Protein đã rửa giải được cho vào cột Strepavidin (GE) và được rửa giải bằng d-desthiobiotin trước khi đánh bóng lần cuối bằng SEC bằng cách sử dụng Superdex 200 (GE). Phương pháp này được dùng để phân lập các đime khác loại từ các đime cùng loại.

1.3 Tạo ra kháng thể kháng-CD3 phản ứng chéo người/khỉ cynomolgous

cADN CD3ε và CD3 δ ở người và *ở Macaca fascicularis* được tách dòng lần lượt vào các vật truyền gây miễn dịch độc quyền Aldevron (pB8 và VV8), và được dùng để gây miễn dịch di truyền ở chuột cống. Chuột cống thuộc nhóm gây miễn dịch MR12-266 ("CD3-cyno") được gây miễn dịch ban đầu bằng cADN CD3ε và CD3δ ở người, sau đó là

hai lần gây miễn dịch nữa bằng hỗn hợp của cADN CD3ε và CD3 δ ở người và *ở Macaca fascicularis*. Lấy huyết thanh miễn dịch vào ngày 24 của quy trình gây miễn dịch, sau 4 ứng dụng di truyền (IS24d-4). Huyết thanh, được pha loãng trong PBS 1% BSA, được thử nghiệm bằng cách đếm tế bào theo dòng bằng cách sử dụng tế bào động vật có vú được chuyển nạp tạm thời với cADN đích trong thí nghiệm đồng chuyển nạp để thu được phức hợp TCR CD3ε và CD3δ ở người và *ở Macaca fascicularis*. Ngoài ra huyết thanh miễn dịch được thử nghiệm trên các dòng tế bào sau đây: Jurkat E6-1 (biểu hiện TCR ở người), Jurkat-RT-T3.5 (âm tính đối với TCR) và HSC-F cyno (biểu hiện TCR ở cyno); không có sẵn dòng tế bào âm tính đối với TCR ở cyno. Thể tiếp hợp IgG R-phycoerythrin kháng-chuột cống ở dê (Southern Biotech, #3030-09) ở nồng độ 10 µg/ml được dùng làm kháng thể thứ cấp.

Khả năng phản ứng đặc hiệu của huyết thanh miễn dịch cụ thể là chống lại tế bào được chuyển nạp với dạng kết hợp của cADN CD3ε và CD3δ có thể được phát hiện trong các con vật đã được gây miễn dịch khi so với tế bào được chuyển nạp với cADN không thích hợp. Quy trình này có hiệu quả đối với thử nghiệm trên dòng tế bào Jurkat dương tính TCR (E6- 1), khi so với dòng tế bào âm tính TCR (RT-T3.5), tín hiệu ít hơn nhiều nhưng tín hiệu vẫn đáng kể được phát hiện trên dòng tế bào HSC-F cynomologues (xem bảng 1).

Bảng 1: Phát hiện khả năng phản ứng đặc hiệu của huyết thanh miễn dịch chống lại phức hợp TCR trong mỗi con vật bằng cách đếm tế bào theo dòng. *Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trung bình hình học của cường độ huỳnh quang tương đối (rfu).*

		pXL-CD3e-hum + pXL-CD3d-hum	**pXL-CD3e-cyno + pXL-CD3d-cyno**	**pB1_ không thích hợp**	**Jurkat-E6-1**	**Jurkat-RT-T3.5**	**HSC-F cyno**
	kháng thể sơ cấp w/o	5	5	4	7	10	6
	OKT3	-	-	-	858	25	-
	FN18	-	-	4	7	10	1256
	Kháng-HA ở chuột	6	6	-	-	-	-
	Kháng-myc ở chuột cống	9	7	1033	10	14	9
chuột	1:1000	290	273	5	186	36	55

cống #1							
	1:5000	79	86	5	65	21	20
chuột cống #2	1:1000	499	401	5	390	55	75
	1:5000	147	110	4	126	28	25
chuột cống #3	1:1000	239	247	5	108	30	31
	1:5000	89	92	4	32	17	9
chuột cống #4	1:1000	280	283	5	176	37	73
	1:5000	97	110	4	55	22	23
chuột cống #5	1:1000	208	137	4	99	31	11
	1:5000	61	65	4	47	19	7

Chuột cống thuộc nhóm gây miễn dịch MR12-265 ("CD3-hum") được đồng gây miễn dịch bằng cADN CD3ε và CD3δ ở người được tách dòng vào vật truyền biểu hiện tương ứng. Lấy huyết thanh miễn dịch vào ngày 24 của quy trình gây miễn dịch, sau 4 ứng dụng di truyền (IS24d-4). Huyết thanh, được pha loãng trong PBS 1% BSA, được thử nghiệm bằng cách đếm tế bào theo dòng bằng cách sử dụng tế bào động vật có vú được chuyển nạp tạm thời với cADN đích nêu trên trong thí nghiệm đồng chuyển nạp để thu được phức hợp TCR CD3ε và CD3δ ở người và *ở Macaca fascicularis*. Thể tiếp hợp IgG R-phycoerythrin kháng-chuột cống ở dê (Southern Biotech, #3030-09) ở nồng độ 10 µg/ml được dùng làm kháng thể thứ cấp. Ngoài ra huyết thanh miễn dịch được thử nghiệm trên các dòng tế bào sau đây: Jurkat E6-1 (biểu hiện TCR ở người), Jurkat-RT-T3.5 (âm tính đối với TCR) và HSC-F cyno (biểu hiện TCR ở cyno); không có sẵn dòng tế bào âm tính đối với TCR ở cyno. Thể tiếp hợp IgG R-phycoerythrin kháng-chuột cống ở dê (Southern Biotech, #3030-09) ở nồng độ 10 µg/ml được dùng làm kháng thể thứ cấp.

Khả năng phản ứng đặc hiệu của huyết thanh miễn dịch cụ thể là chống lại tế bào được chuyển nạp với dạng kết hợp của cADN CD3ε và CD3δ có thể được phát hiện trong các con vật đã được gây miễn dịch khi so với tế bào được chuyển nạp với cADN không thích hợp. Quy trình này có hiệu quả đối với thử nghiệm trên dòng tế bào Jurkat dương tính TCR (E6-1), khi so với dòng tế bào âm tính TCR (RT-T3.5), nhưng tín hiệu ít hơn nhiều (tuy nhiên trong các con chuột cống dương tính vẫn đáng kể) được phát hiện trên dòng tế bào HSC-F cyno (xem bảng 2)

Bảng 2: Phát hiện khả năng phản ứng đặc hiệu của huyết thanh miễn dịch chống lại phức hợp TCR trong mỗi con vật bằng cách đếm tế bào theo dòng. *Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trung bình hình học của cường độ huỳnh quang tương đối (rfu).*

		pXL-CD3e-hum + pXL-CD3d-hum	**pXL-CD3e-cyno + pXL-CD3d-cyno**	**pB1_ không thích hợp**	**Jurkat -E6-1**	**Jurkat -RT-T3.5**	**HSC-F cyno**
	kháng thể sơ cấp w/o	5	5	4	7	10	6
	OKT3	-	-	-	858	25	-
	FN18	-	-	4	7	10	1256

	Kháng-HA ở chuột	6	6	-	-	-	-
	Kháng-myc ở chuột cống	9	7	1033	10	14	9
chu ột cống #1	1:1000	230	132	5	170	33	50
	1:5000	78	40	4	54	19	15
chu ột cống #2	1:1000	216	136	6	216	48	32
	1:5000	75	40	4	66	24	11
chu ột cống #3	1:1000	73	54	5	56	25	7
	1:5000	25	20	4	23	15	6
chu ột cống #4	1:1000	70	56	5	41	25	8

	1:5000	25	18	4	15	15		6
chu ột cống #5	1:1000	65	37	5	42	20		7
	1:5000	24	17	4	17	14		6

Giết chết chuột cống có huyết thanh dương tính và dung hợp tế bào B với tế bào u tủy chuột. Sàng lọc tế bào lai thu được trên tế bào HEK293 được chuyển nạp với plasmit biểu hiện CD3ε và CD3δ ở người hoặc ở cynomolgus, trên Jurkat E6.1 (CD3+) và Jurkat T3.5 (CD3-) bằng cách đếm tế bào theo dòng. Dịch nổi bề mặt của các dòng tế bào lai được dùng để đánh giá bằng cộng hưởng plasmon bề mặt động học điểm đơn lẻ chống lại phức hợp CD3ε/δ ở người và *ở Macaca fascicularis* bằng cách cố định chất phân tích ở 25 nM (dữ liệu được thể hiện trong bảng 3).

Bảng 3: Phát hiện khả năng phản ứng đặc hiệu của các dịch nổi bề mặt dòng tế bào lai khác nhau bằng cách đếm tế bào theo dòng và phân tích Biacore. *Dịch nổi bề mặt được thử nghiệm trên các dòng tế bào khác nhau (Jurkat E6-1, Jurkat-RT-T3.5 và HSC-F cyno). Phân tích Biacore được thực hiện chống lại phức hợp CD3e/d lần lượt từ người và khỉ cynomolgous.*

ID mẫu	CD3ε/δ ở người Biacore [RU] ở 25 nM	CD3ε/δ ở cyno Biacore [RU] ở 25 nM
3G5-E10	27	3
18G9-H11	7	-7
12D2-E5	27	5
6C9-C9	26	32
11F9-F8	11,5	16
8H2-F3	32,5	40
4B4-D7	11	14

4E7-C9	2,5	10
13C1-F6	17	15,5
11D7-C3	17	10
13H2-C3	16	7
10E6-G6	10,5	0
12G3-E8	24	17
11F3-B9	22	17
20E3-B5	11	5
10F4-C10	22	27
11H3-E5	7	9
18F5-H10	không có	không có
18H11-F10	35	55
20E5-F10	12	8
ID mẫu	**CD3ε/δ ở người Biacore [RU] ở 25 nM**	**CD3ε/δ ở cyno Biacore [RU] ở 25 nM**
3H6-D2	9,5	7
8C2-F7	4,5	3
5B1-G2	1	0,5
7B7-F10	28	42
20B5-F10	1	9,5

16D3-E4	-2	-2
1E6-B8	không có	không có
16F8-A7	17,5	22,5
11A8-D6		
3E8-G1		
20G6-F3		
9D7-B5	không có	không có
9G5-G10		
17A11-D3		

Các dòng dương tính được mở rộng và cADN tương ứng đối với chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi được phân lập bằng RT-PCR. Các trình tự VH và VL được tách dòng vào vật truyền biểu hiện trong thể dung hợp với CH1, khung IGHG1 hoặc chuỗi kappa ở người để biểu hiện mảnh rFab cũng như là IgG đầy đủ.

1.4 Sự biểu hiện của IgG và mảnh Fab

Plasmit biểu hiện mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của IgG và mảnh Fab được nhân lên trong *E. Coli* NEB 10-beta (dẫn xuất DH10B). Plasmit được dùng để chuyển nạp được tạo ra từ *E. Coli* bằng cách sử dụng bộ Kit QIAGEN Plasmid Plus (Cat. No.: 12991).

Tế bào HEK 293-FS sinh trưởng trong Môi trường Freestyle (Invitrogen) được chuyển nạp với plasmit LC và HC được chỉ ra mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nạp 293fectin (Invitrogen) như được mô tả bởi

nhà sản xuất. Tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ lắc Kuhner ISF1-X ở tốc độ 110 vòng/phút với CO2 8%. Sau 7 ngày nuôi cấy tế bào được lấy ra bằng cách ly tâm, 1 M Tris HCl 10 % Thể tích/Thể tích độ pH 8,0 được bổ sung và dịch nổi bề mặt được lọc qua bộ lọc trên chai 0,2 µM để loại bỏ các hạt. Cấu trúc CODV-IgG1 được tinh chế bằng sắc ký ái lực trên cột Protein A (Cột HiTrap Protein A HP, GE Life Sciences). Sau khi rửa giải từ cột bằng Xitrat 0,1 M, độ pH 3,0, cấu trúc CODV-IgG1 được loại muối bằng cách sử dụng Cột Loại Muối HiPrep 26/10, được tạo chế phẩm trong PBS (Gibco 14190-136).

Cấu trúc CODV-Fab đặc hiệu kép được tinh chế bằng cột Hiệu Năng Cao HisTrap (GE Healthcare, Cat. No.: 17-5248-02). Sau khi rửa giải từ cột (Đệm rửa giải: 20 mM natri phosphat, 0,5 M NaCl, 500 mM imiđazol, độ pH 7,4), protein chứa các phân đoạn được gom lại và được loại muối bằng cách sử dụng Cột Loại Muối HiPrep 26/10, được tạo chế phẩm trong PBS (Gibco 14190-136).

Để điều chế monome từ khối kết tụ bước tách phân đoạn độ phân giải cao trong PBS (Gibco 14190-136) đối với cả hai cấu trúc, CODV-IgG và CODV-mảnh Fab, được thực hiện, bằng cách sử dụng cột HiLoad Superdex 200 26/60 320ml (GE Healthcare Cat. No.: 29-9893-36). Các phân đoạn monome được gom lại và được cô đến 1 mg/ml, bằng cách sử dụng cột ly tâm Vivaspin 20 (VS2002 Sartorius Stedim biotech) và được lọc bằng cách sử dụng màng 0,22 µm (Bộ lọc Ống tiêm Millex® SLGV033RS). Nồng độ protein được xác định bằng cách đo độ hấp thụ ở 280 nm. Mỗi mẻ được phân tích bằng SDS-PAGE trong điều kiện khử và không khử để xác định độ tinh sạch và khối lượng phân tử của mỗi dưới đơn vị và của monome.

1.5 Đánh giá ái lực của kháng thể kháng-CD3

1.5.1 Đánh giá ái lực đối với cả CD3ε/δ ở người và *ở Macaca fascicularis*

Ái lực liên kết của Fab liên kết kháng-CD3 hoặc CODV-Fab được đo bằng cộng hưởng Plasmon bề mặt (SPR) bằng cách sử dụng thiết bị Biacore3000 (GE Healthcare). Đệm thử nghiệm là HBS-EP (BR-1001-88, GE Healthcare). Sự bắt giữ của protein dung hợp CD3ε/δ-Fc đạt được bằng cách sử dụng bộ kit bắt giữ kháng thể người (GE Healthcare). Kháng thể bắt giữ được ghép cặp với chíp CM5 (BR-1001-88, GE Healthcare) đến xấp xỉ 12.000 RU bằng cách sử dụng bộ kit ghép cặp amin (BR-100-50, GE Healthcare). Protein dung hợp CD3εδ-Fc bị bắt giữ ở 10 µl/phút đến xấp xỉ 70 RU để thu được giá trị Rmax bằng 30 RU. Động học liên kết với Fab kháng-CD3 hoặc CODV-Fab được đo ở 30µl/phút trong thời gian 240 giây và 600 giây lần lượt đối với pha kết hợp và phân ly. Sự pha loãng hai lần của Fab từ 3 đến 400 nM trong đệm thử nghiệm được sử dụng. Tất cả các nồng độ Fab được chạy trong hai bản sao cùng với các mẫu trống đệm ở hai bản sao để tham chiếu kép. Sự tái tạo của bề mặt bắt giữ được thực hiện bằng cách tiêm 1 phút bằng dung dịch MgCl2 3M ở tốc độ 30 µl/phút. Để phân tích dữ liệu phần mềm BIAevaluation v.4.1 (GE Healthcare) được sử dụng. Dữ liệu được làm khớp toàn bộ bằng cách sử dụng mô hình Langmuir 1:1 với sự chuyển khối.

Phép đo ái lực liên kết của IgG kháng-CD3 và protein CODV-Fc được thực hiện tương tự với thử nghiệm liên kết đối với Fab và CODV-Fab ngoại trừ kháng thể bắt giữ. Trong trường hợp này bộ kit bắt giữ His (28-9950-56, GE Healthcare) được dùng để bắt giữ protein CD3-Fc ở người thông qua đuôi His. Đối với thử nghiệm liên kết của kháng thể cổ điển CD3-Fc Strep-MAB *ở Macaca fascicularis* (2-1507-001, IBA) được dùng dưới dạng kháng thể bắt giữ. Trong trường hợp này dung dịch tái tạo là 10mM chất đệm glyxin độ pH 2,0.

Bảng 4: Ái lực của kháng thể CD3 được chọn chống lại các phức hợp ở người và *ở Macaca fascicularis* CD3ε/δ đo bằng Biacore.

CD3 εδ	Dòng (mảnh Fab)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi2	Tỉ lệ KD(cy)/ KD(hu)
người	12D2-E5	5,4E+06	6,2E-03	35	1,2E-09	0,34	4
cyno	12D2-E5	trạng thái ổn định	trạng thái ổn định	8	4,8E-09	0,129	
người	10E6-G6	1,4E+05	2,0E-03	37	1,4E-08	0,218	1
cyno	10E6-G6	1,9E+05	2,4E-03	18	1,3E-08	0,218	
người	4E7-C9	8,9E+04	1,6E-03	29	1,7E-08	0,244	1
cyno	4E7-C9	9,8E+04	1,5E-03	20	1,5E-08	0,232	
người	12G3-E8	1,1E+05	1,1E-03	30	9,3E-09	0,307	1
cyno	12G3-E8	1,7E+05	1,8E-03	15	1,0E-08	0,349	
người	5B1-G2	6,0E+04	3,9E-04	36	6,5E-09	0,218	1
cyno	5B1-G2	3,4E+04	1,5E-04	20	4,3E-09	2,1	
người	18F5-H10	2,0E+05	1,8E-04	28	8,9E-10	0,235	1
cyno	18F5-H10	1,4E+05	1,3E-04	15	8,9E-10	0,224	
người	18G9-H11	2,5E+05	1,1E-03	31	4,4E-09	0,975	6
cyno	18G9-H11	5,1E+04	1,2E-03	18	2,4E-08	0,617	
người	4B4-D7	1,1E+05	2,9E-03	22	2,7E-08	0,147	1
cyno	4B4-D7	1,1E+05	2,7E-03	12	2,4E-08	0,188	

người	1E6-B8	9,3E+04	3,9E-03	26	4,1E-08	0,157	1
cyno	1E6-B8	1,0E+05	4,2E-03	15	4,2E-08	0,122	
CD3 εδ	**Dòng (mảnh Fab)**	**ka (1/Ms)**	**kd (1/s)**	**Rmax (RU)**	**KD (M)**	**Chi2**	**Tỉ lệ KD(cy)/ KD(hu)**
người	13H2-C3	1,7E+05	4,9E-03	20	2,9E-08	0,317	1
cyno	13H2-C3	1,8E+05	5,9E-03	12	3,2E-08	0,166	
người	20G6-F3	3,5E+04	2,7E-04	21	7,7E-09	0,208	1
cyno	20G6-F3	2,7E+04	2,2E-04	15	8,2E-09	0,184	
người	11F9-F8	7,7E+04	4,0E-04	22	5,2E-09	0,137	1
cyno	11F9-F8	8,3E+04	3,6E-04	13	4,4E-09	0,109	
người	20E5-F10	9,9E+04	4,3E-04	25	4,3E-09	0,125	1
cyno	20E5-F10	1,2E+05	3,4E-04	14	2,9E-09	0,104	
người	SP-34	1,1E+06	3,0E-03	34	2,7E-09	2,3E-01	5
cyno	SP-34	2,2E+05	2,8E-03	34	1,3E-08	4,7E-01	

SP-34 được dùng làm IgG

1.5.2 Liên kết của kháng thể kháng-CD3 với huCD3ε, huCD3δ, và huCD3ε/δ được biểu hiện trên bề mặt của tế bào HEK293F bằng cách đếm tế bào theo dòng

Để phân tích liên kết của kháng thể với CD3ε ở người và CD3δ ở người được biểu hiện trên bề mặt của tế bào, tế bào HEK293F được chuyển nạp với cả hai cấu trúc một mình hoặc trong sự đồng chuyển nạp và tín hiệu được đo bằng cách đếm tế bào theo

dòng. Đối với quy trình chuyển nạp Chất phản ứng Chuyển nạp FuGENE HD (Promega, #E2311) được dùng theo quy trình của nhà sản xuất.

Tế bào HEK293F được cấy trong môi trường Freestyle293 (Gibco) ở mật độ 6E6 tế bào trong mỗi ống trong ống Cellstar Cellreactor 50 ml với bộ lọc (Greiner bio-one). Thực hiện việc chuyển nạp theo quy trình FuGENE. Thực hiện việc điều chế phức hợp in OptiMEM không có đỏ phenol (Gibco) ở tỉ lệ 3:1 (Quy trình chuyển nạp của tế bào 293F sinh trưởng trong 8.000 µl của môi trường trong bình thót cổ T-25 bằng cách sử dụng tỉ lệ FuGENE®HD:ADN bằng 3,0:1, http://www.promega.com/techserv/tools/FugeneHdTool/default.aspx).

Ủ tế bào trên máy lắc ở nhiệt độ 37°C và CO2 5%. Vào ngày từ một đến ba sau chuyển nạp tế bào được thu hoạch và liên kết của kháng thể được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng.

Kháng thể để nhuộm màu được cấy ở 1 µg trong 50 µl trong mỗi giếng Chất đệm Nhuộm màu với FBS (BD Pharmingen) trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one). Tế bào đã được chuyển nạp đã được thu hoạch được tái tạo huyền phù trong Chất đệm Nhuộm màu với FBS và được bổ sung ở 50 µl trong mỗi giếng vào kháng thể. Ủ tế bào ở nhiệt độ 4°C trong tối trong thời gian 30 phút và rửa hai lần. 0,5 µg kháng thể thứ cấp IgG-FITC Kháng-Người F(ab')2 ở Dê (Beckman Coulter, #732598) hoặc kappa-PE Kháng-Người F(ab')2 ở Dê (Southern Biotech, #206209), lần lượt, kết hợp với 0,5 µg 7-AAD trong mỗi giếng được bổ sung trong 100 µl Chất đệm Nhuộm màu với FBS. Ủ tế bào ở nhiệt độ 4°C trong tối trong thời gian 15 phút và rửa hai lần. Để đo, tế bào được tái tạo huyền phù trong 200 µl Chất đệm Nhuộm màu với FBS. Tế bào được đo bằng cách sử dụng lần lượt máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần

mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của các tế bào đơn lẻ âm tính 7-AAD dương tính đối với sự nhuộm màu kháng thể (dữ liệu được thể hiện trong bảng 5).

1.5.3 Liên kết của Fab kháng-CD3 với huCD3ε/δ và huCD3ε/γ bằng SPR

Liên kết được thử nghiệm bằng SPR bằng cách sử dụng thiết bị Biacore3000 chạy với chất đệm HBS-EP. Protein huCD3 tái tổ hợp (ε/δ (PB01226), ε/γ (PB01225)) bị bắt giữ ở 10µl/phút thông qua đuôi Fc bằng kháng thể bắt giữ Fc kháng-người MAB1302 (Millipore) được làm bất động trên chíp cảm biến CM5. Fab kháng-CD3 được dùng làm chất phân tích ở 100nM với thời gian kết hợp và phân ly lần lượt là 240 giây và 300 giây, ở 30µl/phút. Sau mỗi chu kỳ bề mặt được tái tạo bằng xung 2 phút của 10mM chất đệm glyxin độ pH 2,5.

Khi chỉ huCD3δ được biểu hiện trên bề mặt của tế bào HEK293F không có tín hiệu nào có thể được phát hiện bằng cách đếm tế bào theo dòng. Ngược lại, gần như tất cả các kháng thể có thể liên kết với tế bào được chuyển nạp với huCD3ε ngoại trừ hoặc đồng chuyển nạp với huCD3δ cho thấy rằng huCD3ε cần thiết làm epitop. Trong thử nghiệm Biacore sự liên kết với huCD3ε được thể hiện bất kể chuỗi δ hay γ được dùng cho protein tái tổ hợp cho thấy huCD3ε là đủ để làm kháng nguyên. Kháng thể 12D2 liên kết khác thường chỉ với huCD3ε khi có mặt đồng chuỗi. Có thể có tác dụng gián tiếp của sự đồng biểu hiện của chuỗi g hoặc d về cấu trúc hình dạng của protein để thể hiện epitop cho kháng thể này. Tác dụng giống như vậy được thể hiện đối với kháng thể OKT3 đã được công bố. Kháng thể này được mô tả là tương tác với epitop hình dạng được tạo thành sau sự kết hợp của huCD3ε lần lượt với huCD3δ hoặc γ (Salmeron et al., 1991, Journal of Immunology). Nó cũng được thể hiện rằng nó liên kết với dưới đơn vị huCD3ε một cách khác thường (Kjer-Nielsen et al., 2004, PNAS). Do động thái tương tự của 12D2 và OKT3 sự tương tác với huCD3ε là có thể giả định được đối với 12D2. Xem xét tất cả

cùng nhau, huCD3ε dường như là cấu trúc có tính kháng nguyên đối với tất cả các kháng thể được phân tích (dữ liệu được thể hiện trong bảng 5).

Bảng 5: Ái lực của kháng thể CD3 được chọn chống lại các phức hợp huCD3δ, huCD3ε, huCD3ε/δ và huCD3ε/γ được đo bằng cách đếm tế bào theo dòng và Biacore.

	Đếm tế bào theo dòng			**Biacore**	
	% tế bào được chuyển nạp dương tính kháng thể (n=3-6)			**RU của liên kết Fab ở 100nM**	
Dòng	**huCD3δ**	**huCD3ε (+/- SEM)**	**huCD3ε/δ (+/- SEM)**	**huCD3ε/δ**	**huCD3ε/γ**
10E6	n.b.	96,3 +/- 2,2	93,3 +/- 4,7	11	8
11F9	n.b.	97,0 +/- 1,5	96,0 +/- 2,5	10	7
12D2	n.b.	n.b.	96,3 +/- 2,2	11	5
12G3	n.b.	96,3 +/- 2,2	96,7 +/- 1,9	10	7
13H2	n.b.	93,3 +/- 3,3	93,0 +/- 4,2	9	6
18F5	n.b.	70,6 +/- 11,9	70,4 +/- 9,9	13	7
18G9	n.b.	95,0 +/- 2,5	97,0 +/- 1,5	10	3
1E6	n.b.	87,7 +/- 4,4	91,7 +/- 4,9	10	7
20E5	n.b.	96,7 +/- 1,9	95,3 +/- 3,2	11	8
20G6	n.b.	68,6 +/- 12,1	67,4 +/- 10,4	7	4

4B4	n.b.	71,5	+/-	10,8	69,5	+/-	8,7	11	3
4E7	n.b.	69,0	+/-	12,3	66,4	+/-	10,0	8	6
5B1	n.b.	97,0	+/-	1,5	97,0	+/-	1,5	10	7
OKT 3	n.b.	n.b.			70,2	+/-	9,6	4	3

n.b. = không liên kết (<20% của liên kết của huCD3e+huCD3d)

1.6 Liên kết của CD3 Fab với tế bào T ở người

Khả năng liên kết của CD3-Fab được xác định bằng cách đếm tế bào theo dòng. Tế bào T sơ cấp ở người được dùng làm tế bào đích. Do đó, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ 200 ml máu ngoại vi của người cho khỏe mạnh được xử lý bằng EDTA bằng cách ly tâm tỉ trọng Ficoll. 15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich) được tải sẵn trên Ống Leucosep 50 ml (Greiner bio-one). Máu được pha loãng bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% (Miltenyi Biotec) và được tải trên màng của tổng số mười ống được điều chế. Các ống được ly tâm không hãm trong thời gian 10 phút ở 1000 xg. PBMC được thu gom và được rửa bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% ba lần. Cuối cùng, PBMC được tái tạo huyền phù trong Chất đệm Chạy autoMACS (Miltenyi Biotec) để phân lập tế bào lympho T bằng công nghệ autoMACSpro bằng cách sử dụng bộ Kit phân lập Tế bào T Pan (Miltenyi Biotec) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ tinh sạch của tế bào T đã phân tách được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng MACSQuant bằng cách sử dụng bộ Kit Phân tích dấu ấn miễn dịch 7 màu ở người (Miltenyi Biotec). Tế bào T đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) và 1E5 tế bào trong 100 µl trong mỗi giếng được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one). Kháng thể Fab được pha loãng 1:3 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 5 µl được bổ sung vào tế

bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 30000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 4°C. Tế bào được rửa hai lần bằng Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS và 1 µg kháng thể thứ cấp kappa-FITC kháng-người F(ab')2 ở dê (Beckman Coulter, #732621) trong mỗi giếng được bổ sung trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 4°C và được rửa hai lần sau đó. Tế bào được tái tạo huyền phù trong 150 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng và được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào dương tính đối với kháng thể liên kết. Tế bào chỉ được xử lý bằng kháng thể thứ cấp chứ không phải bằng kháng thể sơ cấp được dùng để thiết lập cửa. Đường cong EC50 được tính bằng XLfit (Algorithm 205), giá trị EC50 được tính dưới dạng điểm uốn của đường dốc (dữ liệu được thể hiện trong bảng 6).

Bảng 6: Ái lực của CD3 Fab với tế bào T ở người được đo bằng cách đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là các giá trị EC50 trung bình tính từ các đường cong.

Kháng thể	Liên kết với tế bào T ở người EC50 [nM] trung bình +/- SEM		
12D2-E5-Fab	3,8	+/-	0,2
4B4-D7-Fab	15,3	+/-	3,0
1E6-C9-Fab	18,7	+/-	3,5
10E6-G6-Fab	4,7	+/-	0,9
4E7-C9-Fab	6,2	+/-	0,8

12G3-E8-Fab	4,4	+/-	0,3
5B1-G2-Fab	11,1	+/-	3,6
18F5-H10-Fab	4,1	+/-	0,0
18G9-H11-Fab	1,7	+/-	0,5
13H2-C2-Fab	14,3	+/-	0,9
20G6-F3-Fab	14,0		(n=1)
11F9-F8-huFab	11,6		(n=1)
20E5-F10-huFab	8,2		(n=1)

1.7 Độ an toàn của CD3 Fab

1.7.1 Độ an toàn của CD3 Fab được đo bằng sự biểu hiện CD25+ và CD69+ trên tế bào T ở người. Tác dụng của kháng thể CD3 Fab lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T dưới dạng kết quả đọc độ an toàn được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng dựa trên phát hiện về sự biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa CD25 và CD69 trên bề mặt của tế bào T sơ cấp ở người.

Tế bào lympho T ở người sơ cấp đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + FCS 10% (Invitrogen) và 2,5E5 tế bào được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one) trong 100 µl trong mỗi giếng.

5µl kháng thể Fab CD3 được bổ sung vào tế bào ở nồng độ cuối cùng bằng 30 000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong CO2 5%.

Sau thời gian ủ tế bào được quay xuống và được nhuộm màu trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) trong mỗi giếng sau đó được gắn nhãn kháng thể: CD25-V450, CD69-APC

Tế bào được rửa hai lần sau khi nhuộm màu, được tái tạo huyền phù trong 150 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS, và 5000 tế bào được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào T CD25pos và tế bào T CD69pos (bảng 7).

Bảng 7: Độ an toàn của CD3 Fab được đo bằng sự biểu hiện CD25+ và CD69+ trên tế bào T ở người

Kháng thể	**CD25+% sự hoạt hóa của tế bào T ở người được chuẩn hóa vào PBS C = 30000ng/ml n=1**	**CD69+% sự hoạt hóa của tế bào T ở người được chuẩn hóa vào PBS C = 30000ng/ml n=1**
11H3-E5-Fab	0,7	0,5
12D2-E5-Fab - SEC	3,2	11,1
4B4-D7-Fab	2,5	5,4
1E6-B8/B9-C9-Fab	1,8	3,2

10E6-G6-Fab	0,8	2,6
4E7-C9-Fab	0,4	0,1
12G3-E8-Fab	0,0	1,5
5B1-G2-Fab	0,4	4,2
6F4-D10-Fab	2,1	6,4
18F5-H10-Fab	0,0	0,1
18G9-H11-Fab	0,7	2,2
13H2-C2-Fab	0,5	0,4
13C1-F6-Fab	0,4	0,2
1E6-B8/B9-C9-Fab	0,6	1,7
20G6-F3-Fab	0,2	3,2
1E6-B8/B9-C9-Fab	2,5	7,8
1E6-B8/B9-C9-Fab	0,1	1,0
11F9-F8-huFab	1,0	0,8
20E5-F10-huFab	1,5	1,3

1.7.2 Độ an toàn của CD3 Fab được đo bằng sự biểu hiện CD4+/CD69+, CD4+/CD25+, CD8+/CD69+ và CD8+/CD25+ trên tế bào T ở người

Tác dụng của kháng thể CD3 Fab lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T dưới dạng kết quả đọc độ an toàn được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng dựa trên phát hiện về sự biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa CD25 và CD69 trên bề mặt của tế bào T sơ cấp ở người. Tế bào lympho T ở người sơ cấp đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + FCS 10% (Invitrogen) và 2,5E5 tế bào được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one) trong 50 µl trong mỗi giếng. Tế bào T được thử nghiệm riêng biệt và các giếng được đổ đầy bằng 50 µl RPMI + GlutaMAX I + FCS 10%, hoặc tế bào đích (tức là dòng tế bào THP-1) được bổ sung ở 2,5E4 tế bào trong mỗi giếng trong 50 µl RPMI + GlutaMAX I + FCS 10%. Kháng thể đặc hiệu kép được pha loãng 1:30 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 5 µl được bổ sung vào tế bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 3 000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong CO2 5%. Sau thời gian ủ tế bào được quay xuống và được nhuộm màu trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) trong mỗi giếng sau đó được gắn nhãn kháng thể: CD4-PE, CD8-APC-Cy7, CD25-APC, CD69-PE-Cy7. Để làm đối chứng Fluorescence Minus One (FMO) tế bào T đã hoạt hóa được nhuộm màu như được mô tả ở trên nhưng CD25 được thay bằng phân lớp của nó (phân lớp APC-IG1k) trong một ống và CD69 được thay bằng phân lớp của nó (phân lớp PE-Cy7-IG1k) trong ống thứ hai. Tế bào được rửa hai lần sau khi nhuộm màu, được tái tạo huyền phù trong 150 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS, và 5000 tế bào được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào T CD4posCD25pos, tế bào T CD4posCD69pos, tế bào T CD8posCD25pos, và tế bào T CD8posCD69pos. Các cổng được thiết lập theo đối chứng FMO (xem bảng 8).

Bảng 8: Độ an toàn của CD3 Fab được đo bằng sự biểu hiện CD4+/CD69+, CD4+/CD25+, CD8+/CD69+ và CD8+/CD25+ trên tế bào T ở người

Kháng thể	CD4+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM			CD8+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM			CD4+/CD25+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM			CD8+/CD25+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM		
20G6-F3-Fab	0,1	+/-	0,1	0,0	+/-	0,0	0,4	+/-	0,1	0,0	+/-	0,1
4B4-D7-Fab	3,2	+/-	1,1	0,3	+/-	0,3	1,3	+/-	0,6	0,0	+/-	0,0

Ví dụ 2: Trình tự CD123

2,1 Cấu trúc của plasmit biểu hiện dung hợp CD123 (IL3RA) -hFc (CD123-Fc)

Sử dụng cADN chứa plasmit làm khuôn, protein CD123 dung hợp ở người và *ở Macaca fascicularis* được tạo ra trong khung đọc với vùng không đổi chuỗi nặng bao gồm cầu nối GS (dùng trong protein Macaca), vùng bản lề, miền CH2 và CH3 của globulin miễn dịch ở người IgG có mang thêm Đuôi Strep-II (chỉ trong phiên bản protein ở người).

Sử dụng ADN hệ gen ở người làm khuôn, miền ngoại bào CD123 ở người (IL3RA) được khuếch đại, bao gồm trình tự tín hiệu. Các sản phẩm PCR được phân cắt và được tinh chế được khuếch đại thu được được kết hợp bằng PCR nối và được nối vào vật truyền biểu hiện ở động vật có vú pXL bằng phương pháp InFusion bằng cách sử dụng vị trí NheI và HindIIIII. Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 ở người trưởng thành thu được được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 196. Các axit amin từ 1 đến 284 tương ứng với các axit amin 22 đến 305 của protein CD123 ở người kiểu dại nguyên chiều dài (trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 194, có sẵn từ cơ sở dữ liệu NCBI với mã số truy cập NP_002174.1) và do đó miền ngoại bào của CD123 ở người.

Để tách dòng ở Macaca fascicularis cADN CD123 được tạo ra từ máu của quần thể Macaca fascicularis. Sử dụng cADN đã được phân lập này làm khuôn, miền ngoại bào CD123 (IL3ra) Macaca được khuếch đại, bao gồm trình tự tín hiệu. Các sản phẩm PCR được phân cắt và được tinh chế được khuếch đại thu được được kết hợp bằng PCR nối và được nối vào vật truyền biểu hiện ở động vật có vú pXL bằng phương pháp InFusion bằng cách sử dụng NheI và HindIII. Trình tự của protein dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II CD123 ở người trưởng thành thu được được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 197. Các axit amin từ 1 đến 284 tương ứng với các axit amin 22 đến 305 của protein CD123 Macaca fascicularis kiểu dại nguyên chiều dài (trong bản mô tả này được bộc lộ dưới dạng SEQ ID NO: 195, có sẵn từ cơ sở dữ liệu NCBI với mã số truy cập NP_002174.1) và do đó miền ngoại bào của CD123 ở người.

2.2 Sự biểu hiện và sự tinh chế của CD123-Fc ở người và *ở Macaca fascicularis*

Tế bào HEK293 Freestyle sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy huyền phù không chứa huyết thanh F17 (Life) được chuyển nạp tạm thời bằng plasmit biểu hiện. Việc

chuyển nạp được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nạp Cellfectin (Life). Tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 7 ngày. Dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy chứa protein tái tổ hợp được thu hoạch bằng cách ly tâm và được làm sạch bằng cách lọc (0,22 µm).

Để tinh chế, biến thể protein dung hợp Fc được bắt giữ trên chất nền protein A (GE) và được rửa giải bằng sự dịch chuyển độ pH. Sau khi đánh bóng protein bằng SEC trong PBS bằng cách sử dụng Superdex 200 (GE) và bước cô siêu lọc cuối cùng, protein được dùng cho các thử nghiệm khác.

2.3 Đánh giá ái lực với cả IgG chuột cống CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis từ tế bào lai*

Sàng lọc IgG chuột cống kháng-CD123 về ái lực liên kết với CD123 ở người và khả năng phản ứng chéo với CD123 cyno được thực hiện với ch nổi bề mặt tế bào lai bằng cách sử dụng Proteon XPR36 (Biorad) trong nghiên cứu động học one-shot. Thử nghiệm bắt giữ được thiết lập bằng cách sử dụng IgG kháng-chuột cống ở dê (112-005-071, Jackson Immuno Research). Kháng thể bắt giữ được phủ lên chíp GLC (176-5011, Biorad) đến xấp xỉ 8000 RU theo chiều thẳng đứng bằng cách sử dụng bộ kit ghép cặp amin (176-2410, Biorad). Sự bắt giữ của IgG chuột cống đến xấp xỉ 200 RU theo chiều thẳng đứng dẫn đến giá trị Rmax lên đến 100 RU đối với CD123-Fc. Động học liên kết với protein dung hợp CD123-Fc ở người và ở cyno được đo ở 100 µl/phút theo chiều ngang với 120 giây và 600 giây lần lượt đối với sự kết hợp và sự phân ly. Protein CD123-Fc được dùng trong dịch pha loãng hai lần từ 6 nM đến 100 nM. Đệm PBSET (176-2730, Biorad)được dùng làm đệm thử nghiệm. Sự tái tạo đạt được bằng cách tiêm 10mM đệm glyxin độ pH 1,5 trong thời gian 18 giây ở 30 µl/phút. Việc xử lý và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm ProteonManager v3.0. Việc làm khớp của biểu đồ cảm biến được thực hiện với mô hình Langmuir 1:1. Các dòng được chọn dựa

trên ái lực đối với CD123 ở người với KD < 1 nM và có hoạt tính phản ứng chéo với CD123 cyno.

Fab và CODV-Fab

Ái lực liên kết của Fab hoặc CODV-Fab liên kết kháng-CD123 được đo bằng cách sử dụng thiết bị Biacore3000 (GE Healthcare). Đệm thử nghiệm là HBS-EP (BR-1001-88, GE Healthcare). Sự bắt giữ của protein dung hợp CD123-Fc đạt được bằng cách sử dụng bộ kit bắt giữ kháng thể người (GE Healthcare). Kháng thể bắt giữ được ghép cặp với chíp CM5 (BR-1001-88, GE Healthcare) đến xấp xỉ 12.000 RU bằng cách sử dụng bộ kit ghép cặp amin (BR-100-50, GE Healthcare). Protein dung hợp CD123-Fc bị bắt giữ ở 10 µl/phút đến xấp xỉ 70 RU để thu được giá trị Rmax bằng 30 RU. Động học liên kết với kháng-CD123 Fab hoặc CODV-Fab được đo ở 30 µl/phút trong thời gian 240 giây và 600 giây lần lượt đối với pha kết hợp và phân ly. Dịch pha loãng hai lần của Fab từ 3 đến 200nM trong đệm thử nghiệm được sử dụng. Tất cả các nồng độ Fab được chạy trong hai bản sao cùng với các mẫu trống đệm ở hai bản sao để tham chiếu kép. Sự tái tạo của bề mặt bắt giữ được thực hiện bằng mũi tiêm 1 phút của dung dịch MgCl2 3M ở 30 µl/phút. Để phân tích dữ liệu phần mềm BIAevaluation v.4.1 (GE Healthcare) được sử dụng. Dữ liệu được làm khớp toàn bộ bằng cách sử dụng mô hình Langmuir 1:1 với sự chuyển khối.

IgG và protein CODV-Fc

Phép đo ái lực liên kết của IgG và protein CODV-Fc kháng-CD123 được thực hiện tương tự như thử nghiệm liên kết đối với Fab và CODV-Fab ngoại trừ sự bắt giữ kháng thể. Trong trường hợp này kháng thể cổ điển Strep-MAB (2-1507-001, IBA) được dùng để bắt giữ CD123-Fc ở người thông qua đuôi StrepII của nó. Ở đây dung dịch tái tạo là 10mM đệm glyxin độ pH 2,0.

2.4 Tạo ra kháng thể kháng-CD123 phản ứng chéo ở người và *ở Macaca fascicularis*

cADN CD123 ở người và *ở Macaca fascicularis* lần lượt được tách dòng vào vật truyền gây miễn dịch độc quyền Aldevron (pB8 và VV8). Ba con chuột cống thuộc nhóm gây miễn dịch MR13-296 được gây miễn dịch bằng vật truyền gây miễn dịch IL3RA-hum.-ECD (aa19-305). Lấy huyết thanh miễn dịch vào ngày 24 của quy trình gây miễn dịch, sau 4 ứng dụng di truyền (IS24d-4). Huyết thanh, được pha loãng trong PBS 3% FBS, được thử nghiệm bằng cách đếm tế bào theo dòng bằng cách sử dụng tế bào động vật có vú được chuyển nạp tạm thời với biến thể cADN IL3RA ở người và cyno IL3RA-hum.ECD và IL3RA-hum.D3.

Khả năng phản ứng đặc hiệu của huyết thanh miễn dịch chống lại tế bào được chuyển nạp với pB1-IL3RA-hum.ECD, cũng như là với IL3RA-cyno (pFF1262) và tế bào THP-1 có thể được phát hiện trong tất cả các con vật được gây miễn dịch khi so với tế bào được chuyển nạp vớicADN không bình thường.

Giết chết chuột cống có huyết thanh dương tính và dung hợp tế bào B với tế bào u tủy chuột. Tế bào lai thu được được sàng lọc trên tế bào HEK293 được chuyển nạp với plasmit biểu hiện CD123 ở người hoặc cynomolgus, trên các dòng tế bào khác nhau biểu hiện CD123 bằng cách đếm tế bào theo dòng (dữ liệu được thể hiện trong bảng 10).

Tế bào đích được cấy ở 5E4 tế bào trong 50 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) trong mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one). Dịch nổi bề mặt tế bào lai được pha loãng 1:3 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 50 µl được bổ sung vào tế bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 1 µg/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 4°C.

Tế bào được rửa hai lần bằng Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS và 1 µg kháng thể thứ cấp IgG kháng-chuột cống ở dê (H+L)-Alexa Fluor 488 (Invitrogen-Life Technologies, # MH10520) được bổ sung trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS

trong mỗi giếng. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C và được rửa hai lần sau đó.

Tế bào được tái tạo huyền phù trong 200 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng và được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào dương tính đối với kháng thể liên kết. Tế bào chỉ được xử lý bằng kháng thể thứ cấp chứ không phải bằng kháng thể sơ cấp được dùng để thiết lập cửa. Các đường cong được tính bằng XLfit (Algorithm 205).

Liên kết đặc hiệu của các dòng với CD123 có thể được thể hiện trên bề mặt của HEK293 được chuyển nạp so với tế bào HEK293 không được chuyển nạp trong đó không phát hiện được tín hiệu nào (dữ liệu không được thể hiện). Liên kết của kháng thể phụ thuộc vào nồng độ với giá trị EC50 nằm trong khoảng từ 0,4 đến 17,7 ng/ml (bảng 9).

Bảng 9: liên kết CD123 đặc hiệu của các dòng chuột cống IgG trong dịch nổi bề mặt tế bào lai được phát hiện bằng cách đếm tế bào theo dòng. Liên kết phụ thuộc nồng độ của kháng thể được đo bằng cách sử dụng HEK293 CD123 đã được chuyển nạp làm tế bào đích và kháng thể thứ cấp IgG kháng-chuột cống ở dê (H+L)-Alexa Fluor 488. Được thể hiện là các giá trị EC50 tính được của các đường cong.

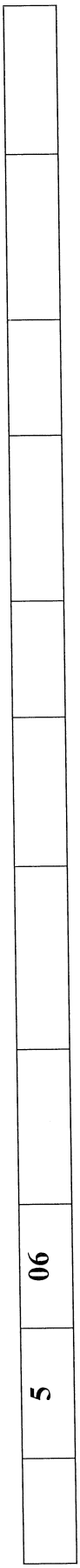
Kháng thể	**EC50 [ng/ml]**
BFX - 1A6	6,4
BFX - 1E1	2,2
BFX - 2B8	5,5
BFX - 2F4	4,5
BFX - 2F8	3,4
BFX - 2H7	17,7

BFX - 3B10	2,0
BFX - 3E3	2,0
BFX - 5A5	10,1
BFX - 6B10	5,0
BFX - 6C10	6,1
BFX - 6D6	0,9
BFX - 8B11	0,4
BFX - 9B8	1,2
BFX - 9D7	0,9
BFX - 9F6	1,3
BFX - 9H2	14,9

Bảng 10: Dữ liệu liên kết của kháng thể CD123 với tế bào biểu hiện CD123 và CD123 tái tổ hợp. Dữ liệu liên kết thể hiện ái lực của kháng thể CD123 chống lại protein CD123 tái tổ hợp từ người và khỉ cynomolgous. Liên kết trên bề mặt tế bào được phát hiện bằng cách đếm tế bào theo dòng. SP2 dùng để chỉ tế bào biểu hiện biến thể bị cắt cụt đầu tận cùng N (vùng D1) của CD123. Kháng thể được thử nghiệm bằng Proteon XPR36 về khả năng của chúng để cạnh tranh với IL3 liên kết với CD123.

Dòng	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM) Người	KD (nM) Cyno	Molm-13	THP-1	OCI-AML3	SP2	Bạch cầu ưa bazơ	Phong bế IL3
1E1	4,6E+05	1,1E-04	0,23	0,72	+	+	+	+	+	-
2B8	6,6E+05	1,2E-05	0,018	0,77	+	+	+	+	+	-
2F8	1,3E+05	6,6E-05	0,53	0,51	+	+	+	-	+	+
3B10	2,2E+05	0,5E-05	0,21	0,27	+	+	+	-	+	+

3E3	**1,6E+05**	**6,4E-05**	**0,4**	**0,12**	+	+	+	-	+
5A5	**1,3E+05**	**1,2E-04**	**1,1**	**0,05**	+	+	+	+	-
6B10	**2,3E+05**	**1,5E-05**	**0,15**	**0,1**	+	+	+	+	-
6C10	**1,8E+05**	**1,4E-04**	**0,75**	**0,79**	+	+	+	+	-
8B11	**4,7E+05**	**6,2E-06**	**0,01**	**0,1**	+	+	+	+	-
9B8	**1,5E+06**	**2,8E-04**	**0,19**	**0,17**	+	+	+	+	+
9D7	**1,0E+06**	**3,2E-04**	**0,3**	**0,07**	+	+	+	+	+
9F6	**1,8E+06**	**6,7E-**	**0,04**	**0,5**	+	+	+	+	-


06
5

2.5 Sự làm cho giống người của trình tự kháng thể chuột cống kháng-CD123

Sự làm cho giống người của kháng thể chuột được thực hiện bằng cách ghép CDR hoặc bằng phương pháp 4D (US20110027266). Đối với kháng thể kháng-CD3 ở chuột cống trình tự dòng mầm Rattus gần 3E3 nhất được xác định là IGHV2S48*01 và IGHJ3*01 đối với vùng biến đổi chuỗi nặng và IGLV3S2*01 và IGKJ3*01 đối với vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Chỉ số độ tương đồng mầm chuột cống tính được (chỉ trình tự khung) là 94,51% đối với VH và 98,9% đối với VL.

Các gốc có vấn đề được lộ ra tiềm năng được kiểm tra và một gốc trong CDRH2 được cải biến.

Sử dụng phương pháp ghép, nhiều biến thể được làm cho giống người được tạo ra dựa trên trình tự dòng mầm ở người gần nhất được xác định: IGHV4-59*05 và IGHJ4*01 đối với VH (chỉ số độ tương đồng mầm trên các khung: 75,82%); IGLV6-57*01 và IGLJ3*01 đối với VL (chỉ số độ tương đồng mầm trên các khung: 72,22%).

Ngoài việc ghép CDR, quy trình làm cho giống người 4D (US20110027266) được dùng để làm cho giống người miền nhẹ (VL) và nặng (VH) biến đổi 3E3 kháng-CD123 ở chuột cống. Mô phỏng động lực học phân tử (MD) được thực hiện trên mô hình tương đồng 3D đã giảm thiểu (thực hiện bằng MOE ; PDB sử dụng: 1FLR) của 3E3 kháng-CD123 ở chuột cống và so với 49 mô hình ở người có nguồn gốc từ bẩy chuỗi nhẹ tiêu biểu (vk1, vk2, vk3, vk4, vlambda1, vlambda2, vlambda3) và bẩy chuỗi nặng tiêu biểu (vh1a, vh1b, vh2, vh3, vh4, vh5, vh6) được thiết kế bởi LGCR/SDI và có sẵn trong MOE.

Hai mô hình được chọn để "làm cho giống người 4D": Vl3-vh4 với và VL3-VH2 với các thành phần cả kị nước và tĩnh điện tốt nhất và độ tương đồng trình tự bên ngoài CDR. Để kết hợp từng cặp giữa miền biến đổi 3E3 kháng-CD123 ở chuột cống và hai mô hình được chọn, các trình tự được sắp xếp thẳng hàng dựa trên sự xếp chồng 3D tối ưu của các cacbon alpha của mô hình tương đồng tương ứng.

Ví dụ 3: Kháng thể ở định dạng CODV-Fab đặc hiệu kép

3.1 Tách dòng trình tự CD3 được chọn kết hợp vớimAb 7G3 kháng-CD123 ở định dạng CODV-Fab đặc hiệu kép để nghiên cứu hoạt tính ăn khớp tế bào T của chúng

Các trình tự kháng thể CD3 được chọn, chẳng hạn như I2C, mAb2 (Macrogenics) và cái gọi là "20G6-F3", "4E7-C9", "4B4-D7" và "18F5-H10" được biểu hiện dưới dạng Fab kháng-CD3 đơn đặc hiệu, các trình tự được chọn này cũng được biểu hiện dưới dạng CD3xCD123 C đặc hiệu képODV-Fab bằng cách sử dụng trình tự của kháng thể đơn dòng 7G3, dẫn đến cấu trúc CODV-Fab "I2Cx7G3" và cái gọi là "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4" và "7G3x18F5", như được mô tả thêm trong phần "protein liên kết giống như kháng thể" ở trên trong bản mô tả này. Protein được tinh chế được dùng trong thử nghiệm Biacore để so sánh ái lực chống lại phức hợp CD3ε/δ (dữ liệu được thể hiện trong bảng 11). Không có sự thay đổi nào ở ái lực được phát hiện bằng phân tích Biacore khi trình tự CD3 được đưa vào định dạng CODV-Fab đặc hiệu kép.

Bảng 11: So sánh ái lực giữa mảnh Fab và CODV-Fab chống lại phức hợp CD3ε/δ từ người và khỉ cynomolgous

	Phân tử	**hu kon 1/Ms**	**hu koff 1/s**	**hu KD nM**	**cy KD nM**
Mảnh Fab	**I2C**	1,1E+07	1,3E-03	**0,13**	0,5
	mAb2	3,1E+05	4,3E-03	13,7	16,3
	BDW-20G6-F3	3,5E+04	2,7E-04	**8**	8
	BDX-4E7-C9	8,9E+04	1,5E-03	**17**	15

	BDW-4B4-D7	1,1E+05	2,9E-03	**27**	24
	BDX-18F5-H10	2,0E+05	1,8E-04	**1**	1
CODV-Fab	**7G3xI2C**	4,0E+06	2,0E-03	**0,5**	0,4
	7G3x20G6	7,2E+04	5,1E-04	**7**	7
	7G3x4E7	1,2E+05	1,9E-03	**16**	10
	7G3x4B4	2,7E+05	4,4E-03	**17**	18

3.2 CODV-Fab đặc hiệu kép định hướng chống lại trung gian CD123 và CD3 có hiệu lực Giết Tế bào T được định hướng lại

CODV-Fab đặc hiệu kép này có khả năng khu biệt tế bào T (bằng cách liên kết tế bào T này với phần liên kết CD3 của CODV-Fab liên kết CD3) đến vị trí của tế bào khối u (bằng cách liên kết tế bào ung thư này với phần CD123 của CODV-Fab). Sau đó tế bào T đã khu biệt có thể làm trung gian cho sự giết tế bào khối u trong quy trình gọi là sự giết "được định hướng lại" trong bản mô tả này. CODV-Fab đặc hiệu kép đặc hiệu với CD123 và CD3 được tạo cấu trúc có miền biến đổi kháng-CD123 của kháng thể đơn dòng 7G3 và miền biến đổi kháng-CD3 của kháng thể CD3 được chọn được tạo ra trong ví dụ 1.

Do đó, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ 200 ml máu ngoại vi của người cho khỏe mạnh được xử lý bằng EDTA bằng cách ly tâm tỉ trọng Ficoll. 15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich) được tải sẵn trên Ống Leucosep 50 ml (Greiner bio-one). Máu được pha loãng bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% (Miltenyi Biotec) và được tải trên màng của tổng số mười ống được điều chế. Các ống

được ly tâm không hãm trong thời gian 10 phút ở 1000 xg. PBMC được thu gom và được rửa bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% ba lần. Cuối cùng, PBMC được tái tạo huyền phù trong Chất đệm Chạy autoMACS (Miltenyi Biotec) để phân lập tế bào lympho T bằng công nghệ autoMACSpro bằng cách sử dụng bộ Kit phân lập Tế bào T Pan (Miltenyi Biotec) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ tinh sạch của tế bào T đã phân tách được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng MACSQuant bằng cách sử dụng bộ Kit Phân tích dấu ấn miễn dịch 7 màu ở người (Miltenyi Biotec).

Tác động ăn khớp tế bào T của kháng thể đặc hiệu kép được phân tích bằng cách thử nghiệm gây độc tế bào dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Tế bào đích (tức là dòng tế bào THP-1) được nhuộm màu trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 37°C với 1 µM CFSE trong 1 ml RPMI + GlutaMAX I (Gibco) trong 1E7 tế bào. Sau đó, tế bào được rửa hai lần và được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I + FCS 10% (Invitrogen). 2,5E4 tế bào đích được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one) trong 50 µl môi trường trong mỗi giếng.

Tế bào lympho T ở người sơ cấp đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I + FCS 10% và được bổ sung ở tỉ lệ chất tác động-với-đích đã chỉ ra trong 50 µl trong mỗi giếng vào tế bào đích (nhìn chung E:T=10:1).

Kháng thể đặc hiệu kép được pha loãng 1:30 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 5 µl được bổ sung vào tế bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 3 000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong CO2 5%.

Để phát hiện tế bào chết đích, tất cả các tế bào được nhuộm màu bằng 7-AAD. Do đó, 5 µg/ml 7-AAD được pha loãng trong Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) được bổ sung vào mỗi giếng và được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C trong tối. Tế bào được đo bằng cách sử dụng lần lượt máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào dương tính kép CFSE và 7-AAD.

Kết quả của các nghiên cứu này được thể hiện ví dụ trong các bảng từ 20 đến 22 chứng tỏ khả năng của CD123xCD3 CODV-Fab để làm trung gian cho sự giết được định hướng lại của tế bào khối u.

3.3 Đánh giá độ an toàn của Sự giết Tế bào T được định hướng lại

Tác dụng của kháng thể đặc hiệu kép lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T dưới dạng kết quả đọc độ an toàn được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng dựa trên phát hiện về sự biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa CD25 và CD69 trên bề mặt của tế bào T sơ cấp ở người.

Tế bào lympho T ở người sơ cấp đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I (Gibco) + FCS 10% (Invitrogen) và 2,5E5 tế bào được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one) trong 50 µl trong mỗi giếng.

Tế bào T được thử nghiệm riêng biệt và các giếng được đổ đầy bằng 50 µl RPMI + GlutaMAX I + FCS 10%, hoặc tế bào đích (tức là dòng tế bào THP-1) được bổ sung ở 2,5E4 tế bào trong mỗi giếng trong 50 µl RPMI + GlutaMAX I + FCS 10%.

Kháng thể đặc hiệu kép được pha loãng 1:30 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 5 µl được bổ sung vào tế bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 3 000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong CO2 5%.

Sau thời gian ủ tế bào được quay xuống và được nhuộm màu trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) trong mỗi giếng sau đó được gắn nhãn kháng thể: CD4-PE, CD8-APC-Cy7, CD25-APC, CD69-PE-Cy7

Để làm đối chứng Fluorescence Minus One (FMO) tế bào T đã hoạt hóa được nhuộm màu như được mô tả ở trên nhưng CD25 được thay bằng phân lớp của nó (phân lớp APC-IG1k) trong một ống và CD69 được thay bằng phân lớp của nó (phân lớp PE-Cy7-IG1k) trong ống thứ hai.

Tế bào được rửa hai lần sau khi nhuộm màu, được tái tạo huyền phù trong 150 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS, và 5000 tế bào được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào T CD4posCD25pos, tế bào T CD4posCD69pos, tế bào T CD8posCD25pos, và tế bào T CD8posCD69pos. Các cổng được thiết lập theo đối chứng FMO (xem bảng 12).

Bảng 12: Hoạt tính của CD123 x CD3 CODV-Fab được đo trong thử nghiệm gây độc tế bào và độ an toàn được đo bằng sự biểu hiện của CD69

Phân tử	**Hoạt tính** **EC50 [ng/ml]**	**Độ an toàn** **Sự biểu hiện CD69** **%tế bào/% lớn nhất**
7G3 x I2C	20 ± 9	25,8 ± 7,6
7G3 x OKT3	16 ± 5	25,5 ± 8,0
7G3 x 20G6	18 ± 5	8,7 ± 0,8
7G3 x 4E7	12 ± 3	12,3 ± 2,5
7G3 x 4B4	11 ± 2	11,6 ± 0,8
7G3 x 18F5	61 ± 15	9,8 ± 1,1

3.4 Sự làm cho giống người của trình tự kháng thể chuột cống kháng-CD3 và kháng thể đặc hiệu kép

Sự làm cho giống người của kháng thể chuột được thực hiện bằng cách ghép CDR hoặc bằng phương pháp 4D (US20110027266).

Đối với kháng thể kháng-CD3 ở chuột cống, trình tự dòng mầm Rattus gần nhất "20G6" được xác định dưới dạng IGHV6S17*01 và IGHJ2*01 (đối với vùng biến đổi chuỗi nặng và IGKV1S21*01 và IGKJ4*01 đối với vùng biến đổi chuỗi nhẹ). Chỉ số độ tương đồng mầm chuột cống tính được (chỉ trình tự khung) là 97,80% đối với VH và 95,5% đối với VL.

Nhiều biến thể được làm cho giống người bằng cách sử dụng phương pháp ghép được tạo ra dựa trên

1) trình tự dòng mầm ở người gần nhất được xác định IGHV3-30-01_IGHJ4-01 đối với VH với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng 77%; IGK2D-29-02_IGKJ4-01 đối với VL với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng 80%), hoặc

2) dựa trên trình tự dòng mầm gần nhất được xác định có PI IGVH3-48*02-IGHJ4-01 thấp hơn đối với VH với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng 75% ; IGKV2-28*01-IGKJ4-01 đối với VL với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng77,5%, hoặc

3) có chứa trên trình tự dòng mầm ở người ở xa hơn (thay đổi nhánh dòng mầm) (IGVH1-46*01-IGHJ4*01 đối với VH với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng 56%; IGKV4*01-IGKJ4*01 đối với VL với chỉ số độ tương đồng mầm trên khung bằng 67,5%).

Sau đó trình tự được làm cho giống người được đưa vào định dạng CODV-Fab của cái gọi là CODV-Fab "7G3 x 20G6" kết hợp với trình tự kháng-CD123 từ kháng thể 7G3 như được mô tả ở trên. CD123 x CD3 CODV-Fab được tinh chế được dùng trong thử nghiệm Biacore để đánh giá ái lực với CD3ε/δ (xem bảng 13).

Bảng 13: Ái lực của biến thể được làm cho giống người được chọn của kháng thể kháng-CD3 20G6 với phức hợp CD3ε/δ tái tổ hợp.

Dạng kết hợp trình tự được làm cho giống người được dùng trong CODV-Fab "7G3 x 20G6"	**ka (1/Ms)**	**kd (1/s)**	**Rmax (RU)**	**KD (M)**
trình tự mẹ	2,17E+04	5,71E-04	46	2,63E-08
VL1A_VH1A	2,86E+04	4,34E-03	46	1,52E-07
VL1B_VH1A	2,99E+04	4,14E-03	45	1,38E-07
VL1C_VH1D	2,30E+04	1,01E-03	58	4,40E-08
VL1D_VH1B	1,86E+04	1,09E-03	62	5,87E-08
VL1D_VH1C	2,22E+04	7,13E-04	71	3,21E-08
VL1D_VH1D	2,40E+04	7,46E-04	59	3,10E-08

Đối với kháng thể kháng-CD3 ở chuột cống, trình tự dòng mầm Rattus gần nhất 4B4-D7 được xác định dưới dạng IGHV6S17*01 (độ tương đồng bằng 93%) và IGHJ2*01 (độ tương đồng bằng 87,5%) đối với vùng biến đổi chuỗi nặng và

IGKV1S21*01 (độ tương đồng bằng 93%) và IGKJ4*01 (độ tương đồng bằng 100%) đối với vùng biến đổi chuỗi nhẹ.

Tỉ lệ phần trăm tính được của độ tương đồng của trình tự V Rattus đã được xác định so với Độ tương đồng mầm Ở người (chỉ trình tự khung) là 79% đối với VH và 77,53% đối với VL.

Nhiều cặp biến thể được làm cho giống người đối với VH và VL được tạo ra bằng cách ghép với thiết kế trình tự bổ sung, bằng cách sử dụng trình tự dòng mầm ở người gần nhất (IGHV3-30*01_IGHJ6*02; IGKV2-30*02/IGKV2D-39*02_IGKJ2*01). Tỉ lệ phần trăm tính được của độ tương đồng mầm ở người (chỉ trình tự khung 4 IMGT) đối với trình tự V được làm cho giống người được liệt kê trong bảng 14.

Bảng 14: Tỉ lệ phần trăm của độ tương đồng mầm ở người đối với trình tự V được làm cho giống người thu được bằng cách ghép cái gọi là kháng thể "B4-D7". Tỉ lệ phần trăm được tính chỉ dựa trên trình tự khung 4 IMGT.

Biến thể "4B4—D7" được ghép	**% Chỉ số độ tương đồng mầm ở người**
VL1Cmodif1	92.1
VL1Cmodif2	91.0
VL1Cmodif3	91.0
VL1Amodif1	97.8
VL1Amodif2	96.6
VL1Amodif3	95.5
VL2C	95.5

VL2D	96.7
VL2F	96.7
VH6Bmodif1	92.3
VH6Bmodif2	90.1
VH6Amodif1	94.5
VH6Amodif2	92.3
VH6Amodif3	91.2
VH6C	95.5
VH6D	93.5

Ngoài việc ghép CDR, quy trình làm cho giống người 4D như được mô tả trong đơn sáng chế Hoa Kỳ US20110027266 được dùng để làm cho giống người miền nhẹ (VL) và nặng (VH) biến đổi kháng-CD3 4B4-D7 ở chuột cống. Mô phỏng động lực học phân tử (MD) được thực hiện trên mô hình tương đồng 3D đã giảm thiểu (thực hiện bằng MOE ; PDB sử dụng: 1FLR) của 4B4-D7 kháng-CD3 ở chuột cống và so với 49 mô hình ở người có nguồn gốc từ bẩy chuỗi nhẹ tiêu biểu (vk1, vk2, vk3, vk4, vlambda1, vlambda2, vlambda3) và bẩy chuỗi nặng tiêu biểu (vh1a, vh1b, vh2, vh3, vh4, vh5, vh6) được thiết kế bởi LGCR/SDI và có sẵn trong MOE

Hai mô hình được chọn để "làm cho giống người 4D". vk1-vh6 với độ tương tự 4D cao nhất, với các thành phần cả kị nước và tĩnh điện. vk2-vh3 với độ tương đồng trình tự cao nhất bên ngoài CDR. Để kết hợp từng cặp giữa miền biến đổi 4B4-D7 kháng-CD3 ở chuột cống và hai được chọn mô hình, trình tự được sắp xếp thẳng hàng dựa trên sự xếp chồng 3D tối ưu của các cacbon alpha của mô hình tương đồng tương ứng. Nhiều cặp biến thể được làm cho giống người khác đối với VH và VL được tối ưu hóa thêm.

Tỉ lệ phần trăm tính được của độ tương đồng mầm ở người (chỉ trình tự khung 4 IMGT) đối với trình tự V được làm cho giống người được liệt kê trong bảng 15:

Bảng 15: Tỉ lệ phần trăm của độ tương đồng mầm ở người đối với trình tự V được làm cho giống người thu được bằng cách làm cho giống người 4D của cái gọi là kháng thể "B4-D7". Tỉ lệ phần trăm được tính chỉ dựa trên trình tự khung 4 IMGT.

Biến thể "4B4—D7" 4D	% Chỉ số độ tương đồng mầm ở người
VL1A	75
VL1B	75
VL2A	83
VL2B	83
VH1A	80
VH1B	80
VH2A	80
VH2B	84.5

Trình tự được làm cho giống người được biểu hiện dưới dạng mảnh Fab và được tinh chế sau đó là thử nghiệm Biacore để đánh giá ái lực với CD3ε/δ (dữ liệu được thể hiện trong bảng 16).

Bảng 16: Ái lực của biến thể được làm cho giống người được chọn của kháng thể kháng-CD3 4B4-D7 với phức hợp CD3ε/δ tái tổ hợp.

Fab	**VL**	**VH**	**Phối tử**	**ka**	**kd**	**KD**
4B4			huCD3	3,26E+05	2,85E-03	**8,79E-09**
			cyCD3	1,90E+05	2,37E-03	**1,26E-08**
4B4_1	VL1a 75%	VH1B 80%	huCD3	6,28E+05	1,74E-03	**2,77E-09**
			cyCD3	5,06E+05	1,58E-03	**3,13E-09**
4B4_2	VL1b 75%	VH1B 80%	huCD3	2,86E+05	2,14E-03	**7,48E-09**
			cyCD3	2,77E+05	2,10E-03	**7,57E-09**
4B4_5	VL2C 95,5%	VH6D 93,5%	huCD3	2,33E+05	4,23E-03	**1,82E-08**
			cyCD3	2,53E+05	4,20E-03	**1,66E-08**
4B4_6	VL1a 75%	VH1A 80%	huCD3	1,50E+06	1,85E-03	**1,24E-09**
			cyCD3	1,49E+06	1,77E-03	**1,19E-09**
4B4_7	VL1b 75%	VH1A 80%	huCD3	3,06E+05	2,48E-03	**8,10E-09**
			cyCD3	3,01E+05	2,19E-03	**7,28E-09**
4B4_9	VL2B 83%	VH2A 80%	huCD3	2,18E+05	2,91E-03	**1,34E-08**
			cyCD3	2,85E+05	3,44E-03	**1,21E-08**

4B4_10	VL1_CM2 91%	VH6_BM2 90%	huCD3	4,34E+05	3,99E-03	**9,19E-09**
			cyCD3	4,30E+05	3,84E-03	**8,94E-09**
4B4_11	VL1_CM3 91%	VH6_BM2 90%	huCD3	5,66E+05	7,74E-03	**1,37E-08**
			cyCD3	2,38E+05	4,86E-03	**2,04E-08**
4B4_17	VL2A 83%	VH2B 84,5%	huCD3	3,10E+05	2,76E-03	**8,91E-09**
			cyCD3	2,98E+05	2,70E-03	**9,07E-09**
4B4_20	VL2F 96,5%	VH6C 95,5%	huCD3	5,09E+04	1,71E-03	**3,35E-08**
			cyCD3	4,56E+04	1,98E-03	**4,34E-08**

3.5 Liên kết CODV hu-Fab CD123 x CD3 với tế bào THP-1 và TF-1

Trình tự của kháng thể CD123 được chọn được tách dòng vào định dạng CODV-Fab kết hợp với trình tự liên kết CD3 và protein được biểu hiện và được tinh chế.

Khả năng liên kết của chúng với tế bào biểu hiện CD123 một cách tự nhiên được xác định bằng cách đếm tế bào theo dòng. Dòng tế bào THP-1 hoặc dòng tế bào TF-1 được dùng làm tế bào đích.

Tế bào đích được phong bế bằng Chất phong bế FcR (Sigma). Do đó, tế bào đích được tái tạo huyền phù trong Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) và được phong bế bằng 100 µl chất phản ứng phong bế trong mỗi ml trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Tế bào được đổ đầy bằng Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS và 1E5

tế bào trong 50 µl trong mỗi giếng được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one).

Kháng thể được bổ sung ở 3 µg trong 50 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 4°C.

Tế bào được rửa hai lần bằng Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS và 1 µg kháng thể thứ cấp kappa-FITC kháng-người F(ab')2 ở dê (Beckman Coulter, #732621) trong mỗi giếng được bổ sung trong 100 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 4°C và được rửa hai lần sau đó.

Tế bào được tái tạo huyền phù trong 150 µl Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS trong mỗi giếng và được đo bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào dương tính đối với kháng thể liên kết. Tế bào chỉ được xử lý bằng kháng thể thứ cấp chứ không phải bằng kháng thể sơ cấp được dùng để thiết lập cửa.

Liên kết của CD123xCD3 CODV-Fab với CD123 được thể hiện với hai dòng tế bào khác nhau biểu hiện CD123 với sự đồng biểu hiện của CD131 trên dòng tế bào TF-1 hoặc trên bề mặt của tế bào THP-1 thiếu sự biểu hiện CD131. Được thể hiện làm ví dụ là năm dòng khác nhau liên kết với tế bào đích. Để làm đối chứng âm (đối chứng tính đặc hiệu) CD19xCD3 CODV-Fab được dùng làm và CD123xCD3 CODV-Fab tham chiếu làm đối chứng dương (bảng 17).

Bảng 17: Liên kết đặc hiệu của CD123 hướng đích vào trình tự được tách dòng vào khung xương CODV-Fab kết hợp với trình tự liên kết CD3 với các dòng tế bào THP-1 và TF-1. Liên kết của kháng thể được phát hiện bằng cách sử dụng CD123 biểu hiện THP-1 và TF-1 làm tế bào đích. 3 µg kháng thể được bổ sung và

được phát hiện bằng kháng thể kappa-FITC kháng-người ở dê thứ cấp. Được thể hiện là tỉ lệ phần trăm của tế bào đích dương tính kháng thể.

	% Tế bào dương tính FITC	
Kháng thể	**Tế bào THP-1**	**Tế bào TF-1**
Đối chứng môi trường	0,10	0,00
Đối chứng AB thứ cấp	0,00	0,20
Đối chứng tính đặc hiệu CD19 x CD3	0,10	0,20
CODV-Fab CD123 x CD3	99,90	82,50
CODV-Fab BFX-2F8-D6 x CD3	24,00	9,30
CODV-Fab BFX-3E3-D3 x CD3	99,00	31,60
CODV-Fab BFX-9B8-G6 x CD3	48,80	31,10
CODV-Fab BFX-9D7-C8 x CD3	88,70	50,20
CODV-Fab BFX-9F6-G3 x CD3	99,70	60,70

3.6 Tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào THP-1 qua trung gian CODV-Fab CD123 x CD3

Tác động ăn khớp tế bào T của kháng thể đặc hiệu kép gồm có trình tự CD123 mới được tạo ra và cùng trình tự liên kết CD3 được phân tích bằng thử nghiệm gây độc tế bào dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Tế bào tác động là tế bào T sơ cấp được phân lập từ dòng máu chung của người cho khỏe mạnh. Tế bào THP-1 được dùng làm tế bào biểu hiện CD123 đích.

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ 200 ml máu ngoại vi của người cho khỏe mạnh được xử lý bằng EDTA bằng cách ly tâm tỉ trọng Ficoll. 15 ml Histopaque (Sigma-Aldrich) được tải sẵn trên Ống Leucosep 50 ml (Greiner bio-one). Máu được pha loãng bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% (Miltenyi Biotec) và được tải trên màng của tổng số mười ống được điều chế. Các ống được ly tâm không hãm trong thời gian 10 phút ở 1000 xg. PBMC được thu gom và được rửa bằng Chất đệm Rửa autoMACS + BSA 1% ba lần. Cuối cùng, PBMC được tái tạo huyền phù trong Chất đệm Chạy autoMACS (Miltenyi Biotec) để phân lập tế bào lympho T bằng công nghệ autoMACSpro bằng cách sử dụng bộ Kit phân lập Tế bào T Pan (Miltenyi Biotec) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Độ tinh sạch của tế bào T đã phân tách được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng MACSQuant bằng cách sử dụng bộ Kit Phân tích dấu ấn miễn dịch 7 màu ở người (Miltenyi Biotec).

Tế bào đích (tức là dòng tế bào THP-1) được nhuộm màu trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 37°C với 1 µM CFSE trong 1 ml RPMI + GlutaMAX I + FCS 10% (Invitrogen). 2,5E4 tế bào đích được cấy trong đĩa nuôi cấy huyền phù đáy hình chữ U 96 giếng (Greiner bio-one) trong 50 µl môi trường trong mỗi giếng.

Tế bào lympho T ở người sơ cấp đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong RPMI + GlutaMAX I + FCS 10% và được bổ sung ở tỉ lệ chất tác động-với-đích đã chỉ ra trong 50 µl trong mỗi giếng vào tế bào đích (nhìn chung E:T=10:1).

Kháng thể đặc hiệu kép được pha loãng 1:30 theo dãy trong PBS (Invitrogen) và mỗi 5 µl được bổ sung vào tế bào ở nồng độ lớn nhất cuối cùng bằng 3 000 ng/ml. Thử nghiệm này được ủ trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 37°C trong CO2 5%.

Để phát hiện tế bào chết đích, tất cả các tế bào được nhuộm màu bằng 7-AAD. Do đó, 5 µg/ml 7-AAD được pha loãng trong Chất Đệm Nhuộm Màu với FBS (BD Pharmingen) được bổ sung vào mỗi giếng và được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C trong tối. Tế bào được đo bằng cách sử dụng lần lượt máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant (Miltenyi Biotec) hoặc LSRII (BD). Các phân tích dữ liệu khác được

thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (Tree Star, Inc.). Kết quả đọc là tỉ lệ phần trăm của tế bào dương tính kép CFSE và 7-AAD. Các đường cong được tính bằng XLfit (Algorithm 205).

Như được thể hiện làm ví dụ trong bảng 18 kháng thể đặc hiệu kép có thể ăn khớp tế bào T sơ cấp và làm dung giải tế bào THP-1 đích in vitro. Sự tăng phụ thuộc nồng độ kháng thể ở tế bào chết đích có thể được phát hiện sau 20 giờ ủ cùng nhau. Đối với kháng thể được thể hiện trong ở đây giá trị EC50 được tính nằm trong khoảng từ 12,2 đến 429,3 ng/ml.

Bảng 18: Tác động ăn khớp tế bào T của CODV-Fab đặc hiệu kép CD123 x CD3 được phát hiện trong thử nghiệm gây độc tế bào dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là giá trị EC50 trung bình tính từ các đường cong

Kháng thể	**EC50 [ng/ml] trung bình hình học +/- SEM (n=4)**	**EC50 [nM] trung bình hình học +/- SEM (n=4)**	**n**
CODV-Fab BFX-2B8-F3 x CD3	106,9 +/- 33,9	1420,5 +/- 450,2	4
CODV-Fab BFX-3E3-D3 x CD3	12,2 +/- 5,9	163,0 +/- 80,1	4
CODV-Fab BFX-6B10-E4 x CD3	39,7 +/- 17,9	529,1 +/- 237,7	4
CODV-Fab BFX-9B8-G6 x CD3	106,1 +/- 36,1	1410,2 +/- 479,8	4
CODV-Fab BFX-9D7-C8 x CD3	86,3 +/- 29,3	1148,6 +/- 390,5	4
CODV-Fab BFX-9F6-G3 x CD3	13,9 +/- 7,7	185,9 +/- 104,1	3
CODV-Fab BFX-3B10-E6 x CD3	429,3 +/- 82,6	5709,3 +/- 1099,0	2

Dòng CD123 3E3 được kết hợp với biến thể được làm cho giống người của kháng thể kháng-CD3 4B4 ở định dạng CODV-Fab. Tác động ăn khớp tế bào T của chúng và khả năng của chúng để hoạt hóa tế bào T *in vitro* được phân tích.

Thử nghiệm gây độc tế bào được thực hiện như được mô tả ở trên. Tác dụng phân giải của tế bào T sơ cấp ở người đối với tế bào THP-1 đích qua trung gian các cấu trúc này được thể hiện làm ví dụ trong bảng 20 bằng CODV-Fab hz4B4(4D_A)x3E3. Hoạt tính gây độc tế bào có thể được gây ra một cách chắc chắn bằng tác dụng phụ thuộc nồng độ với tế bào T được phân lập từ bẩy người cho khỏe mạnh khác nhau (bảng 19).

Bảng 19: Tác động ăn khớp tế bào T của CODV-Fab đặc hiệu kép hz4B4(4D_A) x 3E3 được phát hiện trong thử nghiệm gây độc tế bào dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là các giá trị EC50 trung bình tính từ các đường cong.

CODV-Fab	Sự gây độc tế bào (THP-1)			Sự gây độc tế bào (THP-1)		
	EC50 trung bình hình học [pM] +/- SEM n=7			EC50 trung bình hình học [ng/ml] +/- SEM n=7		
hz4B4(4D_A) x 3E3 CODV-Fab	26,5	+/-	5,9	2,0	+/-	0,5

3.7 Tác dụng hoạt hóa tế bào T của CD123xCD3 CODV-Fab hoặc DART

Tác dụng của kháng thể đặc hiệu kép lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T dưới dạng kết quả đọc độ an toàn được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng dựa trên phát hiện về sự biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa CD25 và CD69 trên bề mặt của tế bào T sơ cấp ở người, như được mô tả ở trên. Sự so sánh bao gồm mảnh kháng thể hóa trị hai (diabody) đặc hiệu kép CD123 x CD3 chuỗi đơn ở định dạng DART (ở đây gọi là "MGD006") mà được mô tả trong WO2015026892 khi có chứa chuỗi polypeptit thứ nhất có trình tự SEQ ID NO:386 (mà là SEQ ID NO:1 như được thể hiện trong WO2015026892) và chuỗi polypeptit thứ hai có trình tự SEQ ID NO:387 (mà là SEQ ID NO:3 như được thể hiện trong WO2015026892) được liên kết cộng hóa trị với nhau bằng liên kết đisulfua.

Khi CODV-Fab được ủ với tế bào T đã được phân lập một mình không có sự tăng lên đáng kể nào ở sự biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa muộn CD25 có thể được phát hiện trên bề mặt của tế bào T CD4 dương và CD8 dương (dữ liệu không được thể hiện). Một cách tương đương, không có sự tăng phụ thuộc nồng độ nào của mức độ biểu hiện của chất chỉ thị hoạt hóa sớm CD69 trên cả hai tập hợp con tế bào T (bảng 20). Do đó, cấu trúc được đánh giá là không có hoạt tính (NA). Ngược lại, sự tăng lên lớn của mức độ biểu hiện của cả hai chất chỉ thị có thể đo được khi tế bào THP-1 đích được bổ sung (dữ liệu CD25 không được thể hiện, dữ liệu CD69 bảng 21).

Bảng 20: Tác dụng của CD123 x CD3 CODV- Fab hoặc DART đặc hiệu kép lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T được phát hiện bằng mức độ biểu hiện CD69 trong thử nghiệm dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là tỉ lệ phần trăm trung bình của tế bào T CD8 và CD4 được hoạt hóa ở nồng độ kháng thể 100nM và Nồng độ Tác dụng Tối thiểu trong thử nghiệm với tế bào T một cách riêng biệt.

CODV-Fab	Độ an toàn - Sự hoạt hóa tế bào T w/o tế bào đích n=3			
	CD4+/CD69+	CD4+/CD69+	CD8+/CD69+	CD8+/CD69+

	% Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM			Nồng độ Tác dụng Tối thiểu [pM] trung bình +/- SEM			% Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=100 nM trung bình +/- SEM			Nồng độ Tác dụng Tối thiểu [pM] trung bình +/- SEM		
hz4B4(4D_A)x3E3 CODV-Fab	14	+/-	2		NA		13	+/-	2		NA	
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	22	+/-	2				22	+/-	2			
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	18	+/-	4				15	+/-	2			
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	6	+/-	2				9	+/-	2			
Kháng thể chuỗi đơn Định dạng DART MGD006	82	+/-	9				83	+/-	4			

Kết quả được thể hiện trong bảng 20 chỉ ra rằng chuỗi đơn kháng thể (DART) gây ra sự hoạt hóa tế bào T nhiều hơn đáng kể trong sự vắng mặt của tế bào đích trong điều kiện thử nghiệm.

Bảng 21: Tác dụng của CODV- Fab hz4B4(4D_A) x 3E3 đặc hiệu kép lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T được phát hiện bằng mức độ biểu hiện CD69 trong thử nghiệm dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là tỉ lệ phần trăm trung bình của tế bào T CD8 và CD4 được hoạt hóa ở nồng độ kháng thể lớn nhất (Cmax) và ở nồng độ kháng thể ở EC50 trong thử nghiệm gây độc tế bào. Các thử nghiệm được thực hiện với ủ cùng nhau của tế bào THP-1 đích và tế bào T.

CODV-Fab	Độ an toàn - sự hoạt hóa tế bào T bằng tế bào THP-1 đích n=3											
	CD4+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=EC50 trung bình Cytotox trung bình +/- SEM			CD4+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS Cmax trung bình +/- SEM			CD8+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS C=EC50 trung bình Cytotox trung bình +/- SEM			CD8+/CD69+ % Sự hoạt hóa được chuẩn hóa vào PBS Cmax trung bình +/- SEM		
hz4B4(4D_A)x3E3 CODV-Fab	71	+/-	4	84	+/-	2	69	+/-	6	82	+/-	4

Bảng 22: Tác dụng của 7G3 được làm cho giống người hoàn toàn đặc hiệu kép chứa các phân tử CODV và Dart chuỗi đơn lên tình trạng hoạt hóa của tế bào T được phát hiện bằng mức độ biểu hiện CD69 trong thử nghiệm dựa trên sự đếm tế bào theo dòng. Được thể hiện là giá trị EC50 của các thử nghiệm đại diện của tế bào T CD8 và CD4 được hoạt hóa trong thử nghiệm gây độc tế bào. Các thử nghiệm được thực hiện với ủ cùng nhau của tế bào THP-1 đích và tế bào T.

CODV-Fab	Độ an toàn - sự hoạt hóa tế bào T bằng tế bào THP-1 đích	
	Tế bào T CD4+ (% Tế bào CD69+) EC50 (pM) n=1-6	Tế bào T CD8+ (% Tế bào CD69+) EC50 (pM) n=1-6
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	1.4	3.1
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	3.2	9.9
hz20G6xhz7G3 CODV-OL1	1.0	3.3
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	1.0	3.5

Để đánh giá tác dụng gây độc tế bào của kháng thể CD123 mới với các phần CD3 được làm cho giống người, CODV-Fab "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" được tạo ra chứa các dạng kết hợp khác nhau của Fv. Một biến thể chứa Fc cũng được tạo ra, CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4" được gắn đuôi Fc ở chuỗi nhẹ để tạo thành các đime khác loại Fc với chuỗi nặng tương ứng (biến thể TL4). Ái lực với phức hợp CD3ε/δ và CD123 của cấu trúc đặc hiệu kép được đo bằng Biacore. Ngoài ra, thử nghiệm gây độc tế bào được thực hiện như được mô tả ở trên và sự hoạt hóa CD4+ và sự hoạt hóa CD8+ được đo.

Bảng 23: Ái lực và hoạt tính của các phân tử CD123 x CD3 CODV đặc hiệu kép.

Phân tử đặc hiệu kép	KD (CD3e/d) [nM]	KD (CD123) [nM]	Thử nghiệm gây độc tế bào (tế bào THP) EC50 [pM]	Sự biểu hiện CD69 @ EC50 cytotox	
				% Sự hoạt hóa CD4+	% Sự hoạt hóa CD8+
hz20G6 x 7G3 CODV-Fab	5,0	0,6	30,9 ± 3,6	73	66
7G3 x hz4B4 CODV-Fab	5,4	0,1	26,7 ± 2,9	65	55
hz4B4 x 3E3 CODV-Fab	7,0	4,8	26,5 ± 5,9	71	69
Biến thể TL4 được gắn đuôi Fc: hz20G6 x 7G3 CODV-Fab-TL4	13,9	1,7	16,7 ± 10,1	73	74

Tác dụng gây độc tế bào của CODV-Fab "hz20G6xhz7G3", CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3", CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3" và Dart chuỗi đơn MGD006 cũng được đánh giá. Ái lực với phức hợp CD3ε/δ và CD123 của mỗi cấu trúc đặc hiệu kép được đo bằng Biacore. Ngoài ra, thử nghiệm gây độc tế bào được thực hiện như được mô tả ở trên và sự hoạt hóa CD4+ và sự hoạt hóa CD8+ được đo.

Bảng 24: Ái lực và hoạt tính của các phân tử CD123 x CD3 CODV đặc hiệu kép và DART (MGD006)

Phân tử đặc hiệu kép	**KD (CD3e/d) [nM]**	**KD (CD123) [nM]**	**Thử nghiệm gây độc tế bào (tế bào THP) EC50 [pM] n= 3**
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	9	0.2	2.1+/-0.2
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	11	0.2	1.0+/-0.1
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	15	0,4	0.9+/-0.1
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	9	0.2	0.3+/-0.04

Để đánh giá tiềm năng của các phân tử để kích hoạt sự hoạt hóa tế bào T trong sự có mặt (mong muốn) và vắng mặt (không mong muốn) của tế bào đích, thử nghiệm mới được tiến hành. Tế bào NFAT-RE-luc2 Jurkat (tế bào Promega #CS176403) được

ủ với tế bào T ở người mới được phân lập ở tỉ lệ Tác động Đích bằng 1:1 ở nhiệt độ 37°C và CO2 5% trong RPMI 1640, với 2 g/l (11 mM) Glucoza, với GlutaMAX, với 25 mM HEPES trong đĩa 386 giếng. Sau 5 giờ, ngừng ủ và đo độ phát quang bằng cách sử dụng Hệ thống Thử nghiệm Bio-Glo Luciferase, Promega #G7940 trong Máy đọc Vi Đĩa Luminescence HTS.

Bảng 25: Sự hoạt hóa tế bào T là sự hoạt hóa gây ra bởi các phân tử CD123 x CD3 CODV và MGD006 được đo ở dòng tế bào Jurkat-NFAT-Luc-báo cáo.

Phân tử đặc hiệu kép	**Với EC50 tế bào THP1 (pM)** **n= 3**	**Không có tế bào đích** **Sự hoạt hóa ở Cmax tương quan với sự hoạt hóa lớn nhất trong thử nghiệm với tế bào đích (%)** **n= 3**
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab	561±0.2	0.2±0.1
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-TL1	444±0.2	0.4±0.3
hz20G6xhz7G3 CODV-Fab-OL1	320±0.2	0.4±0.3
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	370±0.2	25.1±9.9

Kết quả được thể hiện trong bảng 25 chỉ ra rằng tất cả các kháng thể gây ra sự hoạt hóa tế bào báo cáo với giá trị EC50 dưới nM trong sự có mặt của tế bào đích. Đối với nghiên cứu ăn khớp tế bào T, sự hoạt hóa tế bào T cần phải bị hạn chế vào sự có mặt của tế bào đích. Điều này có thể thấy được đối với các phân tử CODV khi không có tín hiệu phát quang đáng kể trong sự vắng mặt của tế bào đích. Ngược lại, phân tử Dart chuỗi đơn gây ra sự hoạt hóa dòng tế bào báo cáo cao hơn trong sự vắng mặt của tế bào đích. Kết quả này thống nhất với kết quả thu được với tế bào T sơ cấp.

3.8 *Hoạt tính kháng-u in vivo* của CODV-Fab-TL1 đặc hiệu kép CD123xCD3 và CODV-Fab đặc hiệu kép CD123xCD3

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

sự phân lập PBMC và tế bào T ở người từ dòng máu chung

PBMC được phân lập từ dòng máu chung của người cho khỏe mạnh bằng ly tâm građien Ficoll. Dòng máu chung được pha loãng 1:1 trong nước muối đệm phosphat tiệt trùng (PBS). Sau đó, hai thể tích bằng ba mươi lăm ml của máu đã pha loãng được cho vào hai Ống Falcon loại 50 ml trong sự có mặt của 15 ml Ficoll-Paque. Các ống được ly tâm ở 200g trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng mà không hãm. Hai lớp phủ màu vàng sẫm được thu hồi và được cho vào trong sáu Ống Falcon loại 50 ml với 45 ml PBS tiệt trùng và được ly tâm ba lần (ở giữa mỗi lần ly tâm, dịch nổi bề mặt được loại bỏ và 45 ml PBS được bổ sung) ở 100g trong thời gian mười phút ở nhiệt độ trong phòng mà không hãm. Sau lần ly tâm cuối cùng, hai viên được cho cùng nhau trong thể tích cuối cùng bằng 50 ml được hoàn thành bởi PBS trong ống Falcon loại 50 ml. Tổng số PBMC sống được xác định bằng cách đếm Vicell. Sau đó viên được thu hồi trong đệm chạy Automacs từ Myltenyi Biotech (130-091-221) và tế bào T được phân lập từ PBMC bằng cách sử dụng KIT chọn lọc âm tính từ from Miltenyi Biotech (130-091-156) và Automacs theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tế

bào T đã tinh chế được thu hồi và được cho vào trong môi trường nuôi cấy trong môi trường Xvivo-15 5%HIS +peni-strepto1X ở nồng độ bằng 2,5 x10E+6 tế bào/ml.

Khuếch đại tế bào T ở người

Quần thể tế bào T đã được làm giàu ở người được hoạt hóa và được mở rộng in vitro trong thời gian 14 ngày bằng cách sử dụng bộ kit Hoạt hóa/Mở rộng Tế bào T của hãng Miltenyi Biotech (130-091-441)

Điều chế tế bào T ở người để dùng in vivo

Tế bào và môi trường nuôi cấy tế bào được ly tâm 10 phút ở 400g. Viên được thu hồi ở nồng độ bằng 2x10E+7 tế bào/ml trong PBS tiệt trùng. Sự loại bỏ của các giọt hoạt hóa từ tế bào T được khuếch đại được thực hiện bằng cách sử dụng máy tách MACsiMAG của hãng Myltenyi Biotech (130-092-168) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Quần thể tế bào T đã được làm giàu được đếm bằng cách đếm Vicell và được thu hồi trong 25 ml PBS tiệt trùng trong ống Falcon loại 50 ml. Sau bước ly tâm ở 400g trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, viên tế bào được thu hồi trogn thể tích ngang bằng của PBS tiệt trùng để thu được nồng độ cuối cùng bằng 5x10E+7 tế bào/ml.

Mô hình khối u

Tế bào Bệnh bạch cầu Dạng tủy Cấp tính ở người Molm-13 biểu hiện CD123 thu được từ bộ sưu tập Leibniz-institut DSMZ-German của vi sinh vật và môi trường nuôi cấy tế bào (DSMZ Braunshweig, Đức). Tế bào được sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy (37°C, CO_2 5%, độ ẩm 95%) trong môi trường RPMI1640 Glutamax (được hoàn thiện với huyết thanh thai bò 20%). Tế bào Molm-13 được lây nhiễm với vật truyền Luciferase (SV40-PGL4-Puro – tức là vật truyền Luciferase chứa trong vùng khởi động Virut Khỉ 40 được liên kết với trình tự băng kháng Luciferase 2 và Puromycin) mang bởi lentivirus không sao chép.

Tế bào u Molm13-luc+ được tiêm trong tĩnh mạch (IV) ở chuột NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1WjI/SzJ NSG (10E+6 tế bào trong mỗi con vật trong 200 µl huyền phù PBS). Hai mươi tư giờ sau, 10E+7 tế bào T ở người được dùng trong màng bụng (IP) vào cùng con chuột ở thể tích 0,2 ml PBS tiệt trùng.

Chụp ảnh phát quang sinh học đường cơ sở ở ngày thứ ba sau khi ghép khối u được thực hiện bằng cách sử dụng máy chụp ảnh IVIS100 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA) với phần mềm tiếp nhận Living Image 3.2 (Perkin-Elmer, Waltham, M, Mỹ). Các con vật được tiêm IP bằng muối kali Beetle luciferin (mẻ 316019, Promega, Lyon, Pháp) 120 mg/kg dung dịch trong PBS 15 phút trước khi chụp ảnh. Các con chuột bị gây mê bằng ketamine®/Xylazine® (120 mg/kg; 6 mg/kg IM, 5 ml/kg) 5 phút trước khi chụp ảnh.

Chất cạnh tranh DART đặc hiệu kép CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3", CODV-Fab "hz20G6xhz7G3", CD123xCD3 (định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006 hoặc chất tương tự gần ở đây gọi là "công cụ DART") hoặc xử lý PBS theo đường trong tĩnh mạch (IV) hoặc truyền trong màng bụng liên tục (CIP) bắt đầu ở ngày thứ tư sau khi ghép khối u trên các khối u đã thiết lập đã có thể phát hiện được trong xương, như phác họa trong bảng 26 (CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"), bảng 27 (CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" IV) và bảng 28 (CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" CIP).

Bảng 26: Thiết kế nghiên cứu đánh giá trong tĩnh mạch (IV) CODV-Fab-TL1 đặc hiệu kép CD123xCD3

Nhóm điều trị	Liều lượng (nmol/Kg)	Thể tích/Đường tiêm	Kế hoạch	Số lượng con vật
Đối chứng	-	-	-	7

CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"	1.3	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	7
CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"	0.13	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	8
CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"	0.013	0.2ml IV	Q3d (4,7,10)	6
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3"	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	7

Bảng 27: Thiết kế nghiên cứu đánh giá trong tĩnh mạch (IV) CODV-Fab đặc hiệu kép CD123xCD3

Nhóm điều trị	Liều lượng (nmol/Kg)	Thể tích/Đường tiêm	Kế hoạch	Số lượng con vật
Đối chứng	-	-	-	5
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3"	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3"	0.13	0.2ml IV	Qd (4-13)	5

Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn Công cụ DART	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn Công cụ DART	0.13	0.2ml IV	Qd (4-13)	7
CODV-Fab hz20G6x7G3	1.3	0.2ml IV	Qd (4-13)	8

Bảng 28: Thiết kế nghiên cứu đánh giá truyền trong màng bụng liên tục (CIP) CODV-Fab đặc hiệu kép CD123xCD3

Nhóm điều trị	Liều lượng (nmol/Kg/day)	Thể tích/ngày Đường dùng	Kế hoạch	Số lượng con vật
Tá dược lỏng	-	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	9
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3"	3.9	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	9
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3	1.3	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	10

Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	3.9	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	9
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	1.3	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	9
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3	1.3	0,2 ml IV	Qd (4-13)	10
Tá dược lỏng	-	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	10
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3	0.13	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	8
CODV-Fab "hz20G6xhz7G3	0.013	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	8
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	0.13	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	8
Định dạng DART kháng thể chuỗi đơn MGD006	0.013	6µl/ngày ip Alzet 1002	Truyền liên tục (4-14)	9
CODV-Fab	1.3	0,2 ml IV	Qd (4-13)	10

"hz20G6xhz7G3				

Bộ sưu tập dữ liệu và tiêu chuẩn hiệu quả

Khối lượng cơ thể con vật được theo dõi từ ngày từ 3 đến khi kết thúc thử nghiệm để theo dõi ảnh hưởng của liệu pháp. Liều lượng gây ra sự giảm khối lượng 20% hoặc sự giảm khối lượng 15% trong 3 ngày liên tiếp hoặc sự tử vong liên quan đến thuốc 10% hoặc lớn hơn, được xem là liều lượng gây độc quá mức. Khối lượng cơ thể con vật bao gồmd khối lượng khối u.

Sau đó tài lượng khối u được theo dõi bằng cách chụp ảnh phát quang sinh học không xâm lấn (BLI). BLI đường cơ sở được thực hiện vào ngày thứ ba sau khi ghép khối u, 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị. Các con vật được phân vào các nhóm khác nhau dựa trên tất cả các tín hiệu phát quang sinh học cơ thể. Sự phát triển khối u được theo dõi trong toàn bộ cơ thể và các xương dài ở chân sau bằng cách đo tín hiệu BLI ở ngày 7, 10 và 14 sau khi ghép khối u. Tín hiệu xương dài được đo bằng cách phân đoạn và có thể bị ảnh hưởng bởi tín hiệu tại chỗ-vùng bên cạnh (ví dụ tín hiệu dư ở mô mềm ở các thời điểm muộn). Nhóm được điều trị được so với các con vật đối chứng mang khối u phân tán Molm13-luc+ và tế bào T Ở người.

Thời điểm kết thúc hiệu quả sơ cấp là tỉ lệ của sự thay đổi tín hiệu khối u từ đường cơ sở giữa nhóm được điều trị và nhóm đối chứng (dT/dC), số lượng của khối u thoái biến một phần (PR) và số lượng của khối u thoái biến hoàn toàn (CR).

Sự phát triển khối u dựa trên các đường cong tín hiệu phát quang sinh học (được biểu diễn theo Phot/giây) vào thời gian được theo dõi đối với mỗi con vật của mỗi nhóm điều trị và được thể hiện dưới dạng đường cong trung vị ± MAD, cả đối với tín hiệu toàn bộ cơ thể và tín hiệu phân đoạn xương. Sự thay đổi của tín hiệu phát quang sinh học khối u được tính đối với mỗi con vật đối chứng (C) hoặc con vật được điều trị (T) và đối với mỗi ngày bằng cách lấy tín hiệu khối u vào ngày quan sát cụ thể

trừ đi tín hiệu khối u vào ngày của lần điều trị thứ nhất (ngày bắt đầu). T trung vị được tính đối với nhóm được điều trị và C trung vị được tính đối với nhóm đối chứng.

Sau đó tỉ lệ T/C được tính và được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ phần trăm:

dT/dC =[(T trung vị ngày quan sát - T trung vị ngày 3)/ (C trung vị ngày quan sát – C trung vị ngày 3)]x 100

Liều lượng được xem là có hoạt tính điều trị khi dT/dC khi kết thúc thí nghiệmt (ngày 14) thấp hơn 42% và rất có hoạt tính khi dT/dC thấp hơn 10%.

Sự thoái biến khối u theo tỉ lệ phần trăm được xác định dưới dạng % của sự giảm tín hiệu khối u trong nhóm được điều trị ở ngày quan sát cụ thể so với tín hiệu của nó vào ngày điều trị thứ nhất. Vào thời điểm cụ thể và đối với mỗi con vật, % sự thoái biến được tính dưới dạng:

$$\%\text{ sự thoái biến (ở t)} = \frac{Signal_{t0} - Signal_{t}}{Signal_{t0}} \times 100$$

Nguy cơ nhất định của độ biến động tín hiệu do động học luciferin và sự bỏ lỡ tiêm IP có thể có, sự thoái biến tín hiệu đối với các con vật được xem là sự thoái biến khối u thật sự chỉ khi quan sát được ít nhất là ở hai thời điểm liên tiếp.

Sự thoái biến một phần (PR): Sự thoái biến được xác định là một phần nếu sự giảm tín hiệu khối u dưới tín hiệu khi bắt đầu điều trị đối với hai thời điểm liên tiếp, một thời điểm vẫn ở trên 50% của tín hiệu đường cơ sở.

Sự thoái biến hoàn toàn (CR): Sự thoái biến được xác định là hoàn toàn nếu sự giảm tín hiệu khối u lớn hơn 50% dưới tín hiệu khi bắt đầu điều trị đối với hai thời điểm liên tiếp.

Phân tích thống kê

Đánh giá hợp chất dùng qua đường IV

Tín hiệu phát quang sinh học cụ thể của mỗi nhóm điều trị được so với nhóm khác bằng cách sử dụng sự điều chỉnh Bonferroni-Holm đối với vô số sự so sánh từng cặp sau anova hai chiều với các phép đo lặp lại theo ngày: p>0,05: NS, 0,05 > p > 0,01: *, p<0,01: **. Phân tích thống kê được thực hiện đối với cả tín hiệu phát quang sinh học toàn bộ cơ thể và tín hiệu phát quang sinh học xương dài

Đánh giá hợp chất dùng qua đường CIP

Đánh giá đường dùng CIP CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" dẫn đến sự kết hợp dữ liệu của hai nghiên cứu độc lập (nghiên cứu thứ 1 về hợp chất ở liều lượng cao, nghiên cứu thứ 2 về liều lượng thấp, cả hai nghiên cứu bao gồm nhóm đối chứng tá dược lỏng và nhóm đối chứng dương CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" 1,3 nmol/kg IV Qd). Phân tích thống kê của tín hiệu phát quang sinh học của mỗi con chuột ở mỗi ngày được thực hiện sau khi chuẩn hóa dữ liệu bằng giá trị trung bình của tín hiệu phát quang sinh học của nhóm tá dược lỏng vào cùng ngày của cùng thí nghiệm (các đối chứng tá dược lỏng được gom lại n=19; các đối chứng dương được gom lại n=20). Tín hiệu phát quang sinh học đã được chuẩn hóa cụ thể của mỗi nhóm điều trị được so với nhóm khác bằng cách sử dụng sự điều chỉnh Bonferroni-Holm đối với vô số sự so sánh từng cặp sau anova hai chiều với các phép đo lặp lại theo ngày: p>0,05: NS, 0,05 > p > 0,01: *, p<0,01: **. Phân tích thống kê được thực hiện đối với cả tín hiệu phát quang sinh học toàn bộ cơ thể và tín hiệu phát quang sinh học xương dài.

KẾT QUẢ

CODV-Fab-TL1 đặc hiệu kép CD123xCD3 "hz20G6xhz7G3" IV

CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3" IV Q3d ở người đầy đủ trong sự có mặt của tế bào T ở người ức chế sự phát triển khối u Molm13 ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm (1,3, 0,13 và 0,013 nmol/Kg Q3d) với dT/dC bằng 20%, 14% và 38% lần lượt trong toàn bộ cơ thể (Hình 5 và Hình 7) và có liên quan đến sự thoái biến khối u ở các xương dài ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm lần lượt với 4/7 CR, 6/8 CR và 2/6 CR (Hình 6 và Hình 8).

Đáp ứng lớn nhấtCODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ thu được trong toàn bộ cơ thể và ở xương ở 0,13 nmol/kg Q3d. Ở liều lượng này, hoạt tính không khác biệt về mặt thống kê với DART 1,3 nmol/kg IV Qd (dT/dC toàn bộ cơ thể 29% với 1/7CR và 1/7PR ở các xương dài), và tương đương với CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" 1,3 nmol/kg IV Qd (dT/dC toàn bộ cơ thể 23% với sự thoái biến khối u 1/8CR và 1/8PR ở các xương dài). Dữ liệu được xác nhận bằng phân tích mô bệnh học giai đoạn cuối (không được thể hiện).

Sự khác biệt quan sát được giữa toàn bộ cơ thể và các xương dài được liên kết với sự phát triển khối u dư ở buồng trứng và mỡ bụng liên tiếp với sự phân tán khối u ngoài tủy sau khi tiêm IV.

CODV-Fab đặc hiệu kép CD123xCD3 "hz20G6xhz7G3" IV

CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ IV trong sự có mặt của tế bào T ở người ức chế sự phát triển khối u ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm (1,3 và 0,13 nmol/Kg Qd4-13) với dT/dC lần lượt bằng 14% và 39% (Hình 9 và Hình 11) liên quan đến sự thoái biến khối u ở 1,3 nmol/kg ở các xương dài với 5/8 CR (Hình 10 và Hình 12).

DART 1,3 nmol/kg IV Qd4-13 ức chế sự phát triển khối u với dT/dC toàn bộ cơ thể 29% và sự thoái biến khối u 3/8 CR ở các xương dài, không khác biệt một cách đáng kể với CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" 1,3 nmol/Kg IV. DART bất hoạt khi ức chế tín hiệu khối u toàn bộ cơ thể ở 0,13 nmol/Kg IV Qd4-13 (dT/dC 62%) dù có sự thoái biến khối u 1/7PR ở các xương dài. Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể với cùng liều lượng bằng CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ khi kết thúc nghiên cứu. Không thấy có sự khác biệt thống kê giữa CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ và hợp chất CODV-Fab hz20G6x7G3 được làm cho giống người một phần khi được tạo ra ở cùng liều lượng bằng 1,3 nmol/kg iv QD4-13 : ở liều lượng này CODV-Fab hz20G6x7G3 ức chế sự phát triển khối u toàn bộ cơ thể với dT/dC bằng 34% liên quan đến sự thoái biến khối u ở các xương dài (1/8CR và 1/8PR).

Sự khác biệt quan sát được giữa toàn bộ cơ thể và các xương dài được liên kết với sự phát triển khối u dư ở buồng trứng và mỡ bụng liên tiếp với sự phân tán khối u ngoài tủy sau khi tiêm IV.

CODV-Fab đặc hiệu kép CD123xCD3 CIP

CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ CIP, trong sự có mặt của tế bào T ở người, ức chế sự phát triển khối u toàn bộ cơ thể ở 3,9, 1,3 và 0,13 nmol/Kg/ngày CIP4-14 và bất hoạt ở 0,013 nmol/kg/ngày với dT/dC tương ứng bằng 2%, 3%, 21%, và 57% trong toàn bộ cơ thể (Hình 13 và Hình 15). Nó có liên quan đến sự thoái biến khối u ở 3,9, 1,3, và 0,13 nmol/kg ở các xương dài lần lượt với 5/9CR 3/9PR, 6/10CR 1/10PR và 7/8CR (Hình 14 và Hình 16).

DART 3,9, 1,3, và 0,13 nmol/kg/ngày CIP4-14, chứ không phải 0,013 nmol/kg/ngày ức chế sự phát triển khối u toàn bộ cơ thể với dT/dC lần lượt bằng 21%, 5%, 21% và 46% (Hình 13) gây ra sự thoái biến khối u ở các xương dài ở 3,9, 1,3, và 0,13 nmol/kg lần lượt với 3/9 CR 3/9PR ; 8/9CR; và 4/8CR 2/8PR (Hình 14).

CODV-Fab "hz20G6xhz7G3" ở người đầy đủ 1,3 nmol/kg IV Qd4-13 ức chế sự phát triển khối u trong toàn bộ cơ thể với dT/dC bằng 4% và 5% (lần lượt ở nghiên cứu thứ 1 và thứ 2) liên quan đến sự thoái biến khối u ở các xương dài (8/10CR 1/10PR so với 8/10 CR lần lượt ở nghiên cứu thứ 1 và thứ 2).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD123 có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 388; và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 390.

2. Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD123 có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 391; và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 393.

3. Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD123 có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

$$V_{D1}\text{-}L_1\text{-}V_{D2}\text{-}L_2\text{-}C_L \qquad [I]$$

và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [II]:

$$V_{D3}\text{-}L_3\text{-}V_{D4}\text{-}L_4\text{-}C_{H1} \qquad [II]$$

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D4} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3, và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất và chuỗi polypeptit thứ hai tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó V_{D1} có CDR1-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, CDR2-L chứa trình tự axit amin của WAS, và CDR3-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 379;

V_{D2} có CDR4-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, CDR5-L chứa trình tự axit amin của KVS, và CDR6-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 11;

V_{D3} có CDR1-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, CDR2-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 7, và CDR3-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; và

V_{D4} có CDR4-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, CDR5-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 384, và CDR6-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 382.

4. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 3, trong đó:

L_1 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 389;

L_2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 389; và

L_3 và L_4 gồm có 0 axit amin.

5. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 3, trong đó:

V_{D1} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 385;

V_{D2} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 141;

V_{D3} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 138;

V_{D4} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 383;

C_L có trình tự axit amin SEQ ID NO: 310; và

C_{H1} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 313.

6. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 3, trong đó:

(a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 388, hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 388, có CDR1-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, CDR2-L chứa trình tự axit amin của WAS, và CDR3-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 379; CDR4-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, CDR5-L chứa trình tự axit amin của KVS, và CDR6-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và

(b) chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 390, hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 390, có CDR1-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, CDR2-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 7, CDR3-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 8, CDR4-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, CDR5-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 384, và CDR6-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 382.

7. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 3, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa miền Fc ("Fc").

8. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 3, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất còn chứa miền Fc ("Fc").

9. Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD123 có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [IV]:

$$V_{D1}\text{-}L_1\text{-}V_{D2}\text{-}L_2\text{-}C_L\text{-}L_5\text{-}Fc_2 \qquad [IV]$$

và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

$$V_{D3}\text{-}L_3\text{-}V_{D4}\text{-}L_4\text{-}C_{H1}\text{-}Fc \qquad [III]$$

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D4} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

Fc là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch thứ nhất;

Fc_2 là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch thứ hai; và

L_1, L_2, L_3, L_4 và L_5 là các cầu nối axit amin;

trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất của công thức [IV] và chuỗi polypeptit thứ hai của công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó V_{D1} có CDR1-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, CDR2-L chứa trình tự axit amin của WAS, và CDR3-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 379;

V_{D2} có CDR4-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, CDR5-L chứa trình tự axit amin của KVS, và CDR6-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 11;

V_{D3} có CDR1-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, CDR2-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 7, và CDR3-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 8; và

V_{D4} có CDR4-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, CDR5-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 384, và CDR6-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 382.

10. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 9, trong đó:

L_1 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 389;

L_2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 389; và

L_3, L_4 và L_5 gồm có 0 axit amin.

11. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 9, trong đó:

F_c có trình tự axit amin SEQ ID NO: 394; và

Fc_2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 392.

12. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 9, trong đó:

V_{D1} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 385;

V_{D2} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 141;

V_{D3} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 138;

V_{D4} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 383;

C_L có trình tự axit amin SEQ ID NO: 310; và

C_{H1} có trình tự axit amin SEQ ID NO: 313.

13. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 9, trong đó:

(a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 391, hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 391, có CDR1-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, CDR2-L chứa trình tự axit amin của WAS, và CDR3-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 379; CDR4-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, CDR5-L chứa trình tự axit amin của KVS, và CDR6-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và

(b) chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 393, hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 393, có CDR1-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, CDR2-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 7, CDR3-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 8, CDR4-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, CDR5-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 384, và CDR6-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 382.

14. Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD123 có chứa hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [I]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L [I]

và polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [II]:

V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1} [II]

trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D4} là miền biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch thứ nhất;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch;

C_{H1} là C_{H1} miền không đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch;

L_1, L_2, L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin; và

trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau, và

trong đó V_{D1} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 385, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 385, có CDR1-L chứa trình tự SEQ ID NO: 378, CDR2-L chứa trình tự WAS, và CDR3-L chứa trình tự SEQ ID NO: 379;

V_{D2} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 141, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 141, có CDR1-L chứa trình tự SEQ ID NO: 142, CDR2-L chứa trình tự KVS, và CDR3-L chứa trình tự SEQ ID NO: 11;

V_{D3} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, có CDR1-H chứa trình tự SEQ ID NO: 6, CDR2-H chứa trình tự SEQ ID NO: 7, và CDR3-H chứa trình tự SEQ ID NO: 8; và

V_{D4} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 383, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 383, có CDR1-H chứa trình tự SEQ ID NO: 381, CDR2-H chứa trình tự SEQ ID NO: 384, và CDR3-H chứa trình tự SEQ ID NO: 382.

15. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 14, trong đó

(a) polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 388, có V_{D1} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 385, L_1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 389, V_{D2} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 141, L_2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 389, và C_L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 310; hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 388, trong đó ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, WAS, và SEQ ID NO: 379 của V_{D1}; và ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, KVS, và SEQ ID NO: 11 của V_{D2} là không đổi; và

(b) polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 390, có V_{D3} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, L_3 chứa 0 axit amin, V_{D4} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 383, L_4 chứa 0 axit amin, và C_{H1} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 313; hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 390, trong đó ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 384, và SEQ ID NO: 382 của V_{D4}; và ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, và SEQ ID NO: 8 của V_{D3} là không đổi.

16. Protein liên kết giống như kháng thể theo điểm 14, trong đó polypeptit của công thức [II] còn chứa miền Fc và có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [III]:

$$V_{D3}\text{-}L_3\text{-}V_{D4}\text{-}L_4\text{-}C_{H1}\text{-}Fc \qquad [III]$$

trong đó polypeptit của công thức [I] còn chứa miền Fc (Fc_2) và có cấu trúc được thể hiện bằng công thức [IV]:

V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L-L_5-Fc_2 [IV]

trong đó:

Fc là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch;

Fc_2 là vùng bản lề globulin miễn dịch và CH_2, CH_3 miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch của globulin miễn dịch; và

L_5 là cầu nối axit amin; và

trong đó:

(a) polypeptit theo công thức [IV] chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 391, có V_{D1} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 385, L_1 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 389, V_{D2} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 141, L_2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 389, C_L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 310, L_5 chứa 0 trình tự axit amin, và Fc_2 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 392; hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 391, trong đó ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 378, WAS, và SEQ ID NO: 379 của V_{D1}; và ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 142, KVS, và SEQ ID NO: 11 của V_{D2} là không đổi; và

(b) polypeptit theo công thức [III] chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 393, có V_{D3} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 138, L_3 chứa 0 trình tự axit amin, V_{D4} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 383, L_4 chứa 0 trình tự axit amin, C_{H1} chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 313, và Fc chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 394; hoặc

trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 393, trong đó ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 384, và SEQ ID NO: 382 của V_{D4}; và ba CDR có trình tự axit amin SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, và SEQ ID NO: 8 của V_{D3} là không đổi; và

trong đó polypeptit của công thức [IV] và polypeptit của công thức [III] tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng giao nhau.

17. Protein liên kết giống như kháng thể có hai chuỗi polypeptit mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó:

chuỗi polypeptit thứ nhất có:

CDR1-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 378;

CDR2-L chứa trình tự axit amin của WAS;

CDR3-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 379;

CDR4-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 142;

CDR5-L chứa trình tự axit amin của KVS; và

CDR6-L chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 11; và

trong đó chuỗi polypeptit thứ hai có:

CDR1-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6;

CDR2-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 7;

CDR3-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 8;

CDR4-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 381;

CDR5-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 384; và

CDR6-H chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 382.

18. Dược phẩm chứa:

(a) protein liên kết giống như kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, 9, 14 hoặc 17; và

(b) chất mang dược dụng.

19. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự nucleotit mã hoá protein liên kết giống như kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, 9, 14 hoặc 17.

20. Tế bào chủ mà đã được biến nạp bằng axit nucleic theo điểm 19.

21. Bộ kit bao gồm ít nhất một protein liên kết giống như kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, 9, 14 hoặc 17.

```
4E7-C9VH          EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT 60
18F5-H10VH        EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFTNAWMHWVRRSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT 60
11F3-B9VH         EVQLVETGGSLVQPGKSLTLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
16F8-A7VH         ----VETGGNLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 56
13H2-C2VH         EEELVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPDKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
4B4-D7VH          EVQLVETGGRLVQPGRSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKARSNNYAT 60
20G6-F3VH         EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFTKAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNSYAT 60
13C1-F6VH         EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
11F9-F8VH         EVQLVETGGTLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
10E6-G6VH         EVQLVETGGGLVQSGKSLKLTCATSGFTVTNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYET 60
11H3-E5VH         EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
12G3-E8VH         EVRVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSLAWMHWVRQSPEKKLEWVAQIKDKANNYAT 60
5B1-G2VH          EVQVVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFSFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKANNYAT 60
11D7-C3VH         EVQFVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
10F4-C10VH        EVQLVETGGSLVQPGKSLKITCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
3H6-D2VH          EVQLVETGGRLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT 60
18G9-H11VH        EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWIQWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
1E6-C9VH          EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSYAWMHWVRQSPDKQLQWVAQIKAKSNNYAT 60
20B5-F10VH        EVQLVETGGSLVQPGKSLKLTCATSGFTFSNAWMHWVRQSPEKQLEWVAQIKAKSNNYAT 60
20E5-F10VH        EVQLVETGENLVQPGKSLRLTCATSGFSFSNAWMHWIRQSPEKQLEWVAQIKDKSNNYAT 60
                  ****  ***.*:** :******** :.: **:*:*:**:*:*:******  :: *.* *
```

HÌNH 1 (bắt đầu)

```
4E7-C9VH     YYAESLKGRFTISRDDPKRSIYLQMNSLREEDTAIYYCRY-VHYG--IGYAMDAWGQGTS VTVSS 122
18F5-H10VH   YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAIYYCRY-VHYR--FAYALDAWGRGTS VSVSS 122
11F3-B9VH    YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLQMNSLKEEDTAIYYCRY-VNYG---LAPMDVWGQGTS VTVSS 122
16F8-A7VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYCRY-VNYG---LAPMDVWGQGTS VTVSS 122
13H2-C2VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLKEEDTAIYYCRY-VHYG---LAPMDAWGQGTS VTVSS 121
4B4-D7VH     YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYCRG-TYYA---SKPFDYWGQGVM VTVSS 117
20G6-F3VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSTIYLQMNSLKEEDTAIYYCRG-VYYA---LSPFDYWGQGVM VTVSS 121
13C1-F6VH    YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIYYCRG-TQYG---YNPFDYWGQGVM VTVSS 121
11F9-F8VH    YYAESVKGRFTISRDDSKTSVYLQLNSLREEDTAIYYCRG-TQYG---YNPFDYWGQGVM VTVSS 121
10E6-G6VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYCRG-TQYG---YNPFDYWGQGVM VTVSS 121
11H3-E5VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYCRG-TYYA---YKPFDYWGQGVM VTVSS 121
12G3-E8VH    YYAESVKGRFTISRDDSKRSVYLQMNRLKEEDTAIYYCRG-VYYGF-SMTPFDYWGQGVM VTVSS 121
5B1-G2VH     YYAESVKGRFTISRDDSKGSIYLQMNSLKEEDTAVYYCRG-LYYG---LFPSDYWGQGVM VTVSS 121
11D7-C3VH    YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTATYYCRG-LYYG---LSPSDYWGQGVM VTVSS 123
10F4-C10VH   YYAESVKGRFTISRDDSKSSIYLQMNSLKEEDTAIYYCRA-VNYG---NYPLDYWGQGVM VTVSS 121
3H6-D2VH     YYAESVKGRFTISRDDSKSIIYLQMNSLKEEDTAIYYCRALTYYGY-KRDAMDGWGHGTS VTVSS 121
18G9-H11VH   YYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTALYYCTWRHYYS---SHTMDAWGQGTL VTVSS 121
1E6-C9VH     YYAESVEGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLKEEDTAIYYCRG-VYYG---LLGLDAWGQGTS VTVSS 124
20B5-F10VH   YYAESVKGRFTISRDDSISSVYLQMNNLKEEDTAIYYCRG-VYYG---FLGMDAWGQGTS VTVSS 122
20E5-F10VH   YYAESVNGRFTISRDDSKSSIYLHMDNLKEEDSAIYYCRY-VHYGVRFFYTMDVWGQGTS VTVSS 124
             *****::*********.   :**::: *:***:* ***     *        * **:*.  *:***
```

HÌNH 1 (kết thúc)

```
11D7-C3VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
1E6-C9VL      DVVMTQTPVSLSVRLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWFLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
20B5-F10VL    DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQRLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLVYKVSNRF 60
4B4-D7VL      DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQRPGQSPQVLIYKVSNRF 60
11H3-E5VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWSLQKPGQSPQVLIYKVSNRF 60
11F9-F8VL     DVVLTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWSLQKPGQSPQVLIYKVSNRF 60
20G6-F3VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRF 60
20E5-F10VL    DVVMTQTPVSLSVSLGDQVSISCRPSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPHPLIYKVSNRF 60
13H2-C2VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKAGQSPQLLIYKVSNRF 60
3H6-D2        DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
18G9-H11VL    DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
10F4-C10VL    DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWCLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
11F3-B9VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHDNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
16F8-A7VL     DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
18F5-H10VL    DVLMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHTNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRL 60
12G3-E8VL     DVAMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQVLIYKVSNRF 60
4E7-C9VL      DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLEHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQPLIYKVSNRF 60
5B1-G2VL      DVVMTQTPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLLKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
13C1-F6VL     DVVMTQSPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGNTYLSWYLQRSGQSPQLLIYKVSNRL 60
10E6-G6VL     DVVMTQSPVSLSVSLGGQVSISCRSSQSLVHNNGYTYLSWYLQKPGQSPQVFIYKVSNRF 60
              ** :**:******* **.********.** * * ** ***** * :.*****: ::*******:
```

HÌNH 2 (bắt đầu)

```
11D7-C3VL     SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTHYPFTFGSGTKLEIK 112
1E6-C9VL      SGISDRFSGSASGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTHYPFTFGSGTKLEIK 112
20B5-F10VL    SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTEYPFTFGSGTKLEIK 112
4B4-D7VL      SGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIK 112
11H3-E5VL     SGTSDRFTGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIK 112
11F9-F8VL     SGISNRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGAHYPFTFGSGTKLEIK 112
20G6-F3VL     SGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVDPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIK 112
20E5-F10VL    SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIK 112
13H2-C2VL     SGISDRFSGSGSGTDFILKISRVEPDDLGVFYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
3H6-D2        SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
18G9-H11VL    SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVAPTDLGVYYCGQGSQYPFTFGAGTKLELK 112
10F4-C10VL    SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
11F3-B9VL     SGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
16F8-A7VL     SGFSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
18F5-H10VL    SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTHYPFTFGAGTKLELK 112
12G3-E8VL     SGISDRFSGSGSGADFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGAGTKLELK 112
4E7-C9VL      SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGPGTKLELK 112
5B1-G2VL      SGISDRFSGGGSGTDFTLKISRLEPDDLGIYYCGQGTQYPFTFGSGTKLEIK 112
13C1-F6VL     SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIEPDDLGVYYCGQGTQYPFTFGSGTRLEIK 112
10E6-G6VL     SGISDRFSGSGSGTDFTLKISRIEPDDLGVYYCGQGTHYPFTFGSGTKLEIK 112
              ** *:**:*..**:** ***** *  ***::******:.******.**:**:*
```

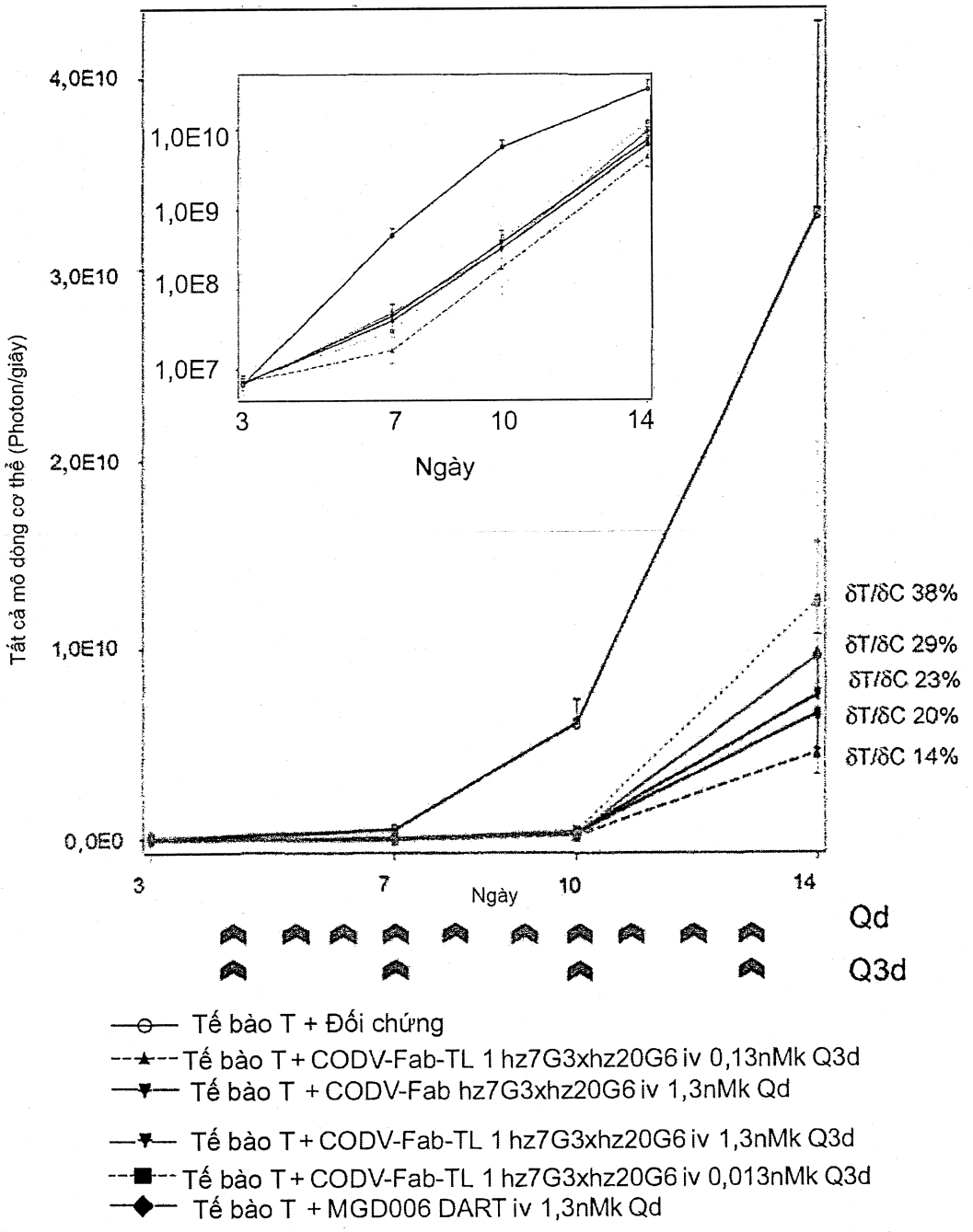
HÌNH 2 (kết thúc)

```
1E1-G5VH     QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKAFGYTFTDHIIHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSGGTNY 60
9F6-G3VH     QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASGYTFTDYIIHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSDGTNY 60
8B11-B7VH    QVQLQESGPTLVNPGDSVKMSCKASGYTFTDHIIHWVKQSHGKSLEWIGYINPYSGGANY 60
6D6-B8VH     QVQLQESGPTLVKPGDSVKMSCKASAYTFTDNIIHWVKQSHGKSLDWIGYINPYSGGTNY 60
             ************:*****************  .***** ***********:**********.*:**

1E1-G5VH     NEKFKSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSEDSAICYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS 119
9F6-G3VH     NEKFKSKATLTVDKSTSTAYMEFSRLTSEDSAIYFCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS 119
8B11-B7VH    NGKFKSKATLTIDKSSSTAYMEFSRLTSGDSAIYYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVSS 119
6D6-B8VH     NGWFRSKATLTVDKSSSTAYMEFSRLTSDDSAIYYCALNYGSYYAMDAWGQGTSVTVS- 118
             *  *:*******:***:**************** ***** :**********************

6D6-B8VL     DIQMTQSPASLSASLGETVTIDCRPSEDIFNNLAWYQQKPGNSPQLLIYDANSLADGVPS 60
9F6-G3VL     DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRPSEDIHSNVAWYQQKPGNSPQLLIYDASNLADGVPS 60
1E1-G5VL     DIQMTQSPASLSASLGQTVTIECRPSEDIYSNLAWFQQKPGSSPQLLIYDANNLADGVPS 60
8B11-B7VL    DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRTSKDIYSNLAWFQQEPGNSPQLLIYDASNLADGVPS 60
             ************************:**** *:** . .*:**:**:**.********** ..********

6D6-B8VL     RFSGSGSGTQYSLMIIRLQSEDVASYFCHQYNIYPYTFGAGTKLELK 107
9F6-G3VL     RFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDVASYFCHQYNIYPYTFGSGTKLELK 107
1E1-G5VL     RFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDVASYFCQQYNKYPYTFGTGTKLELK 107
8B11-B7VL    RFSGSGSGTQYSLQINNLQSEDVASYFCHQYNNYPYTFGTGTKLELK 107
             ************** *  ************:*** ******* :********
```

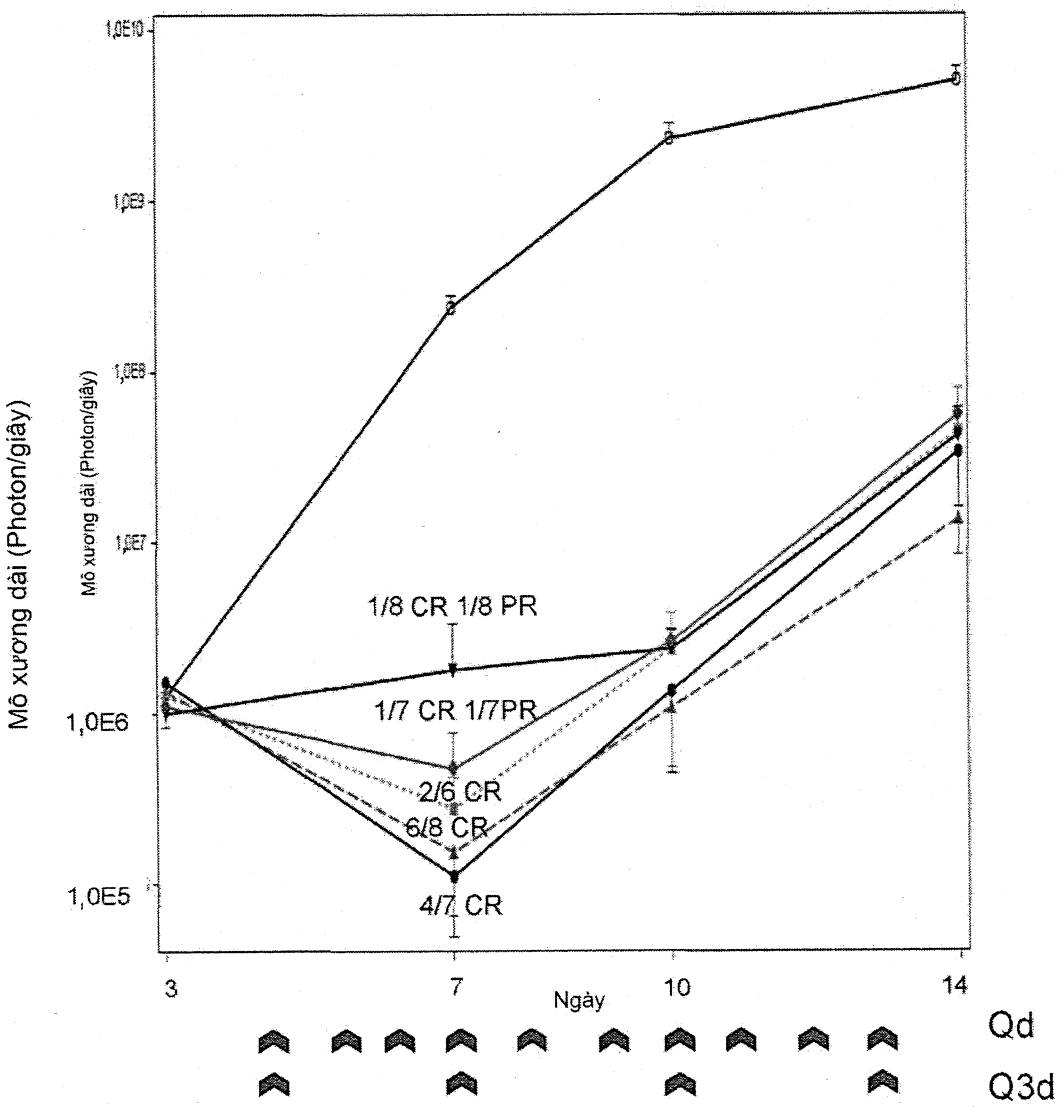
HÌNH 3

```
9B8-G6VH      EVKLQESGPSLVQSSQTLSLTCTVSGFSLTSYHIHWVRQPPGKGLEWMGVMWSDGDTSYS 60
9D7-C8VH      EVKLQESGPSLVQSSQTLSLTCTVSGFSLTSYHIHWVRQTPGKGLEWMGVMWSDGDTSYN 60
6C10-C4VH     EVKLQESGPSLVQPSETLSLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQHSGKSLEWMGRMWNDGDTSYN 60
              ************.*:*:**********  :*****  .**.*****  **.*******.

9B8-G6VH      SALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYCARGDYSSYTYLWFAYWGQGTLVTVS S 121
9D7-C8VH      SALKSRLSISRDTSQSQVFLKMNSLQTEDTATYYCARGYYSSYLYLWFAYWGQGTLVTVS S 121
6C10-C4VH     SAFTSRLSISRDTSKGQVFLKMNSLQTEDTGTYYCARGHRTP-----FDYWGQGVMVTVS S 116
              **:.*********:.*********.*******   :.     * ******.:**** *

6C10-C4VL     DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSFLSSGDERNYVAWYQHKPGQSPKLLIYWASTR 60
9B8-G6VL      DIVMTQSPSSLAVSAGETVTINCKSSQSFLSSGDERNYVAWYQHKPGQSPKLLIYWASTR 60
9D7-C8VL      DIVMTQSPSSLAVSEGETVTINCKSSQSFLSSGDGKNYVAWYQYKPGQSPKLLIYWASTR 60
              ********** ********** ********** :********:**********

6C10-C4VL     HSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK 113
9B8-G6VL      HSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK 113
9D7-C8VL      QSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISTVQAEDLAIYYCQQYYDTPLTFGSGTKLEIK 113
              :*********************:**********************************
```

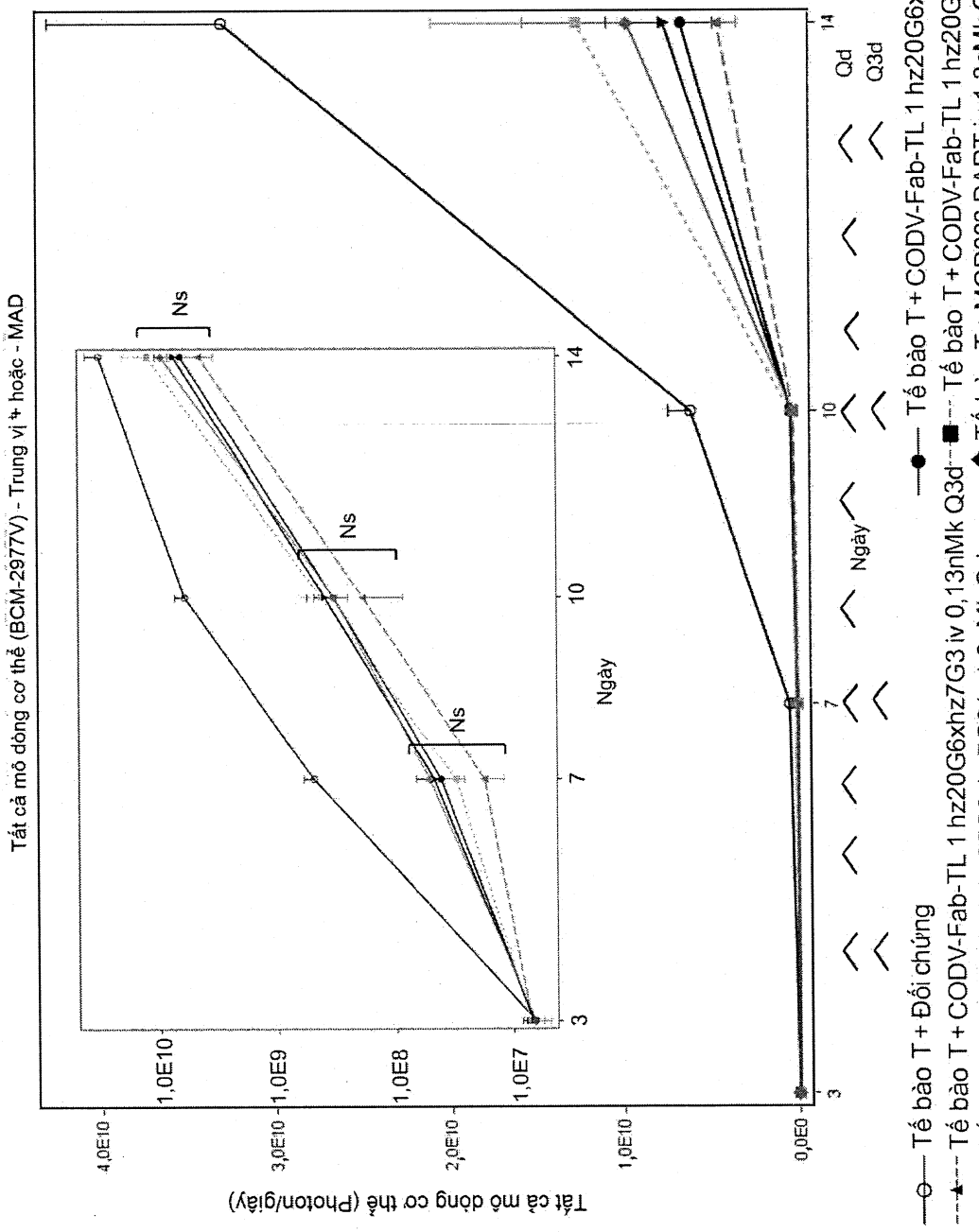
HINH 4


4,0E10
3,0E10
2,0E10
1,0E10
0,0E0
Tất cả mô dòng cơ thể (Photon/giây)
1,0E10
1,0E9
1,0E8
1,0E7
3
7
10
14
Ngày
δT/δC 38%
δT/δC 29%
δT/δC 23%
δT/δC 20%
δT/δC 14%
Qd
Q3d
Tế bào T + Đối chứng
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz7G3xhz20G6 iv 0,13nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab hz7G3xhz20G6 iv 1,3nMk Qd
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz7G3xhz20G6 iv 1,3nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz7G3xhz20G6 iv 0,013nMk Q3d
Tế bào T + MGD006 DART iv 1,3nMk Qd

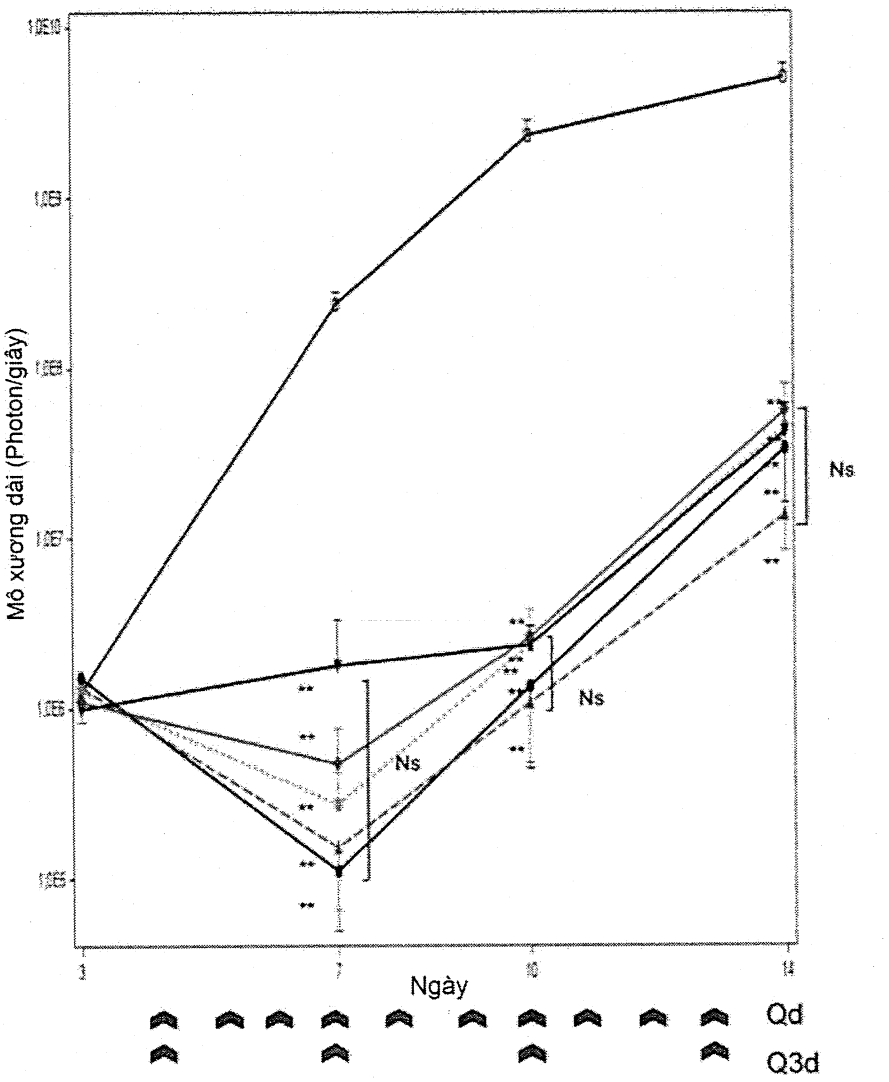
HÌNH 5


Mô xương dài (Photon/giây)
1,0E10
1,0E9
1,0E8
1,0E7
1,0E6
1,0E5
1/8 CR 1/8 PR
1/7 CR 1/7PR
2/6 CR
6/8 CR
4/7 CR
3
7
10
14
Ngày
Qd
Q3d
Tế bào T+ Đối chứng
Tế bào T+ CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,13nMk Q3d
Tế bào T+ CODV-Fab hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Qd
Tế bào T+ CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Q3d
Tế bào T+ CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,013nMk Q3d
Tế bào T+ MGD006 DART iv 1,3nMk Qd

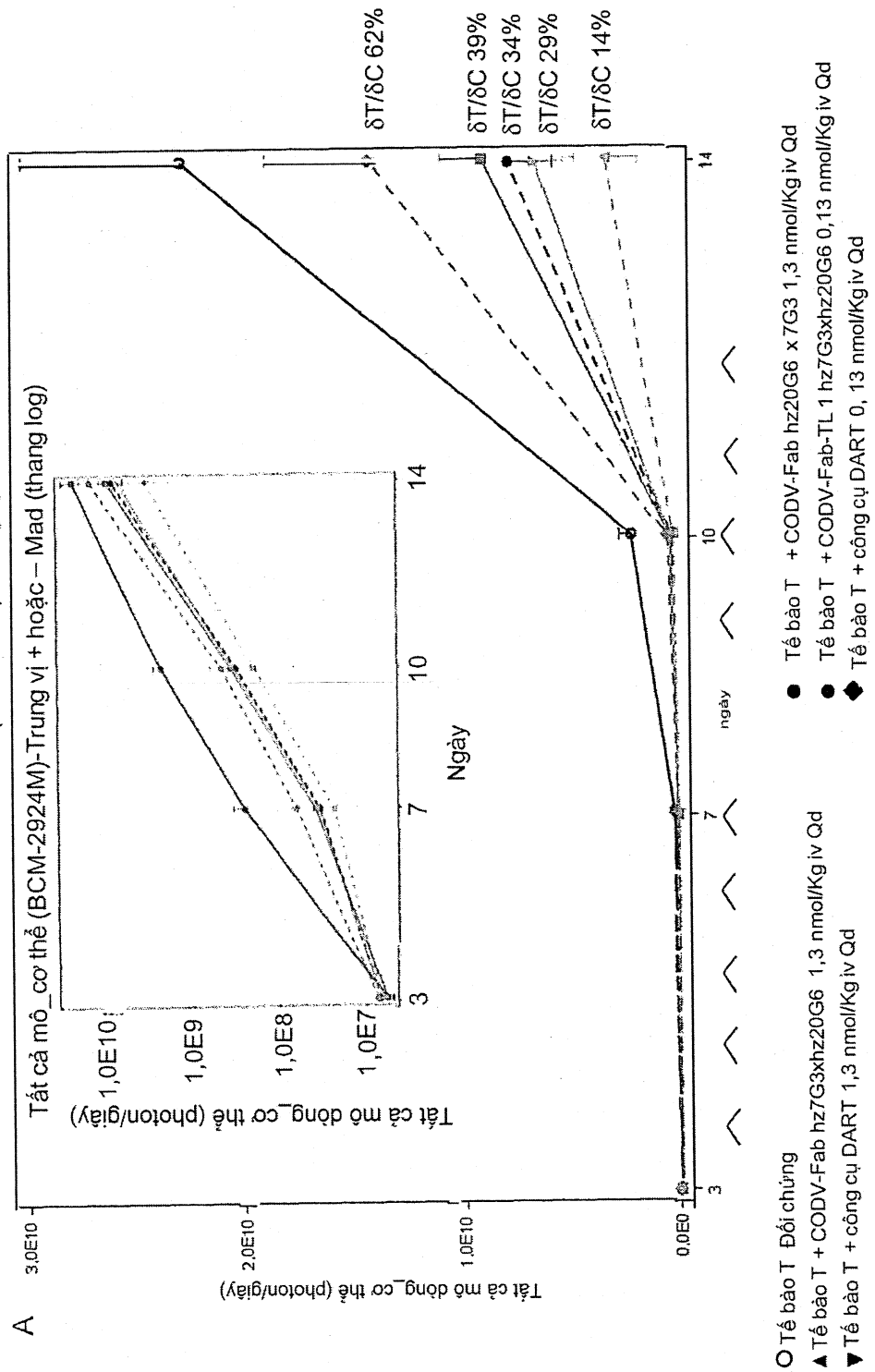
HÌNH 6


Tất cả mô dòng cơ thể (BCM-2977V) - Trung vị + hoặc - MAD
Tất cả mô dòng cơ thể (Photon/giây)
4,0E10
3,0E10
2,0E10
1,0E10
0,0E0
1,0E10
1,0E9
1,0E8
1,0E7
Ns
Ns
Ns
Ns
3
7
10
14
Ngày
Qd
Q3d
Tế bào T + Đối chứng
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,13nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Qd
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,013nMk Q3d
Tế bào T + MGD006 DART iv 1,3nMk Qd

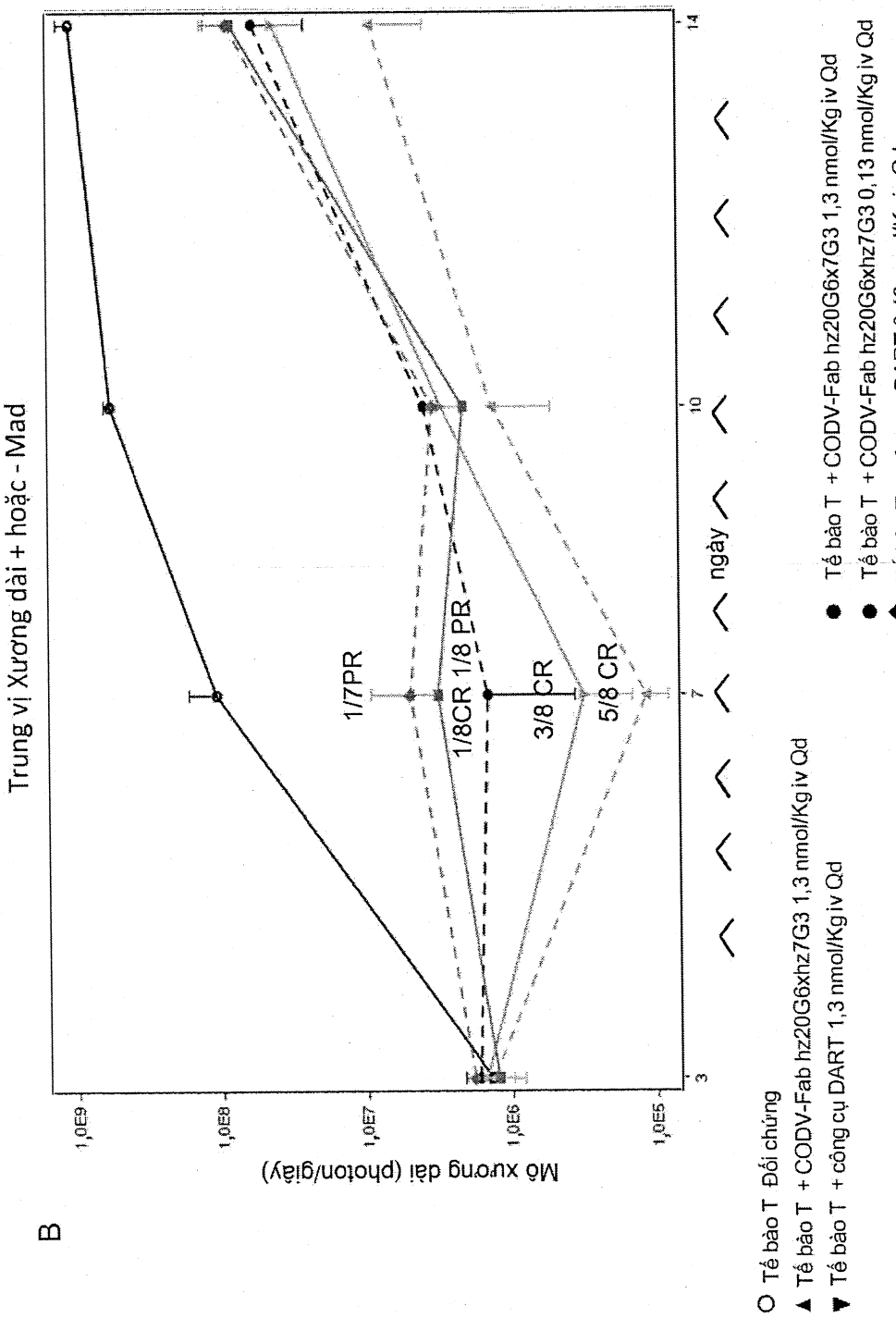
HÌNH 7


Mô xương dài (Photon/giây)
Ns
Ns
Ns
Ngày
Qd
Q3d
Tế bào T + Đối chứng
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,13nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Qd
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 1,3nMk Q3d
Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz20G6xhz7G3 iv 0,013nMk Q3d
Tế bào T + MGD006 DART iv 1,3nMk Qd

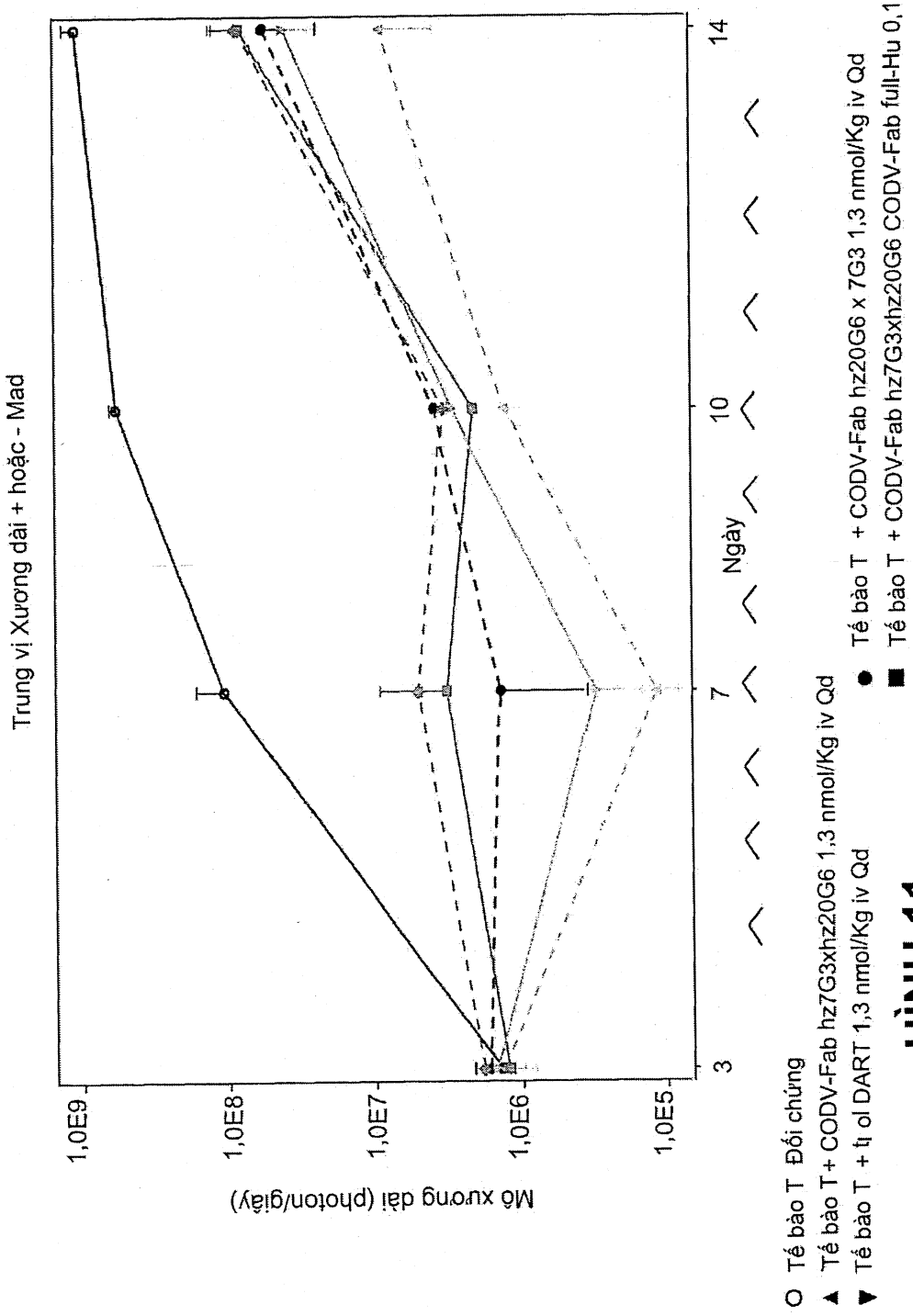
HÌNH 8


A
Tất cả mô cơ thể (BCM-2924V) - Trung vị + hoặc - Mad
Tất cả mô_cơ thể (BCM-2924M)-Trung vị + hoặc – Mad (thang log)
Tất cả mô dòng_cơ thể (photon/giây)
Ngày
δT/δC 62%
δT/δC 39%
δT/δC 34%
δT/δC 29%
δT/δC 14%
O Tế bào T Đối chứng
▲ Tế bào T + CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg iv Qd
▼ Tế bào T + công cụ DART 1,3 nmol/Kg iv Qd
● Tế bào T + CODV-Fab hz20G6 x 7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
● Tế bào T + CODV-Fab-TL 1 hz7G3xhz20G6 0,13 nmol/Kg iv Qd
◆ Tế bào T + công cụ DART 0, 13 nmol/Kg iv Qd

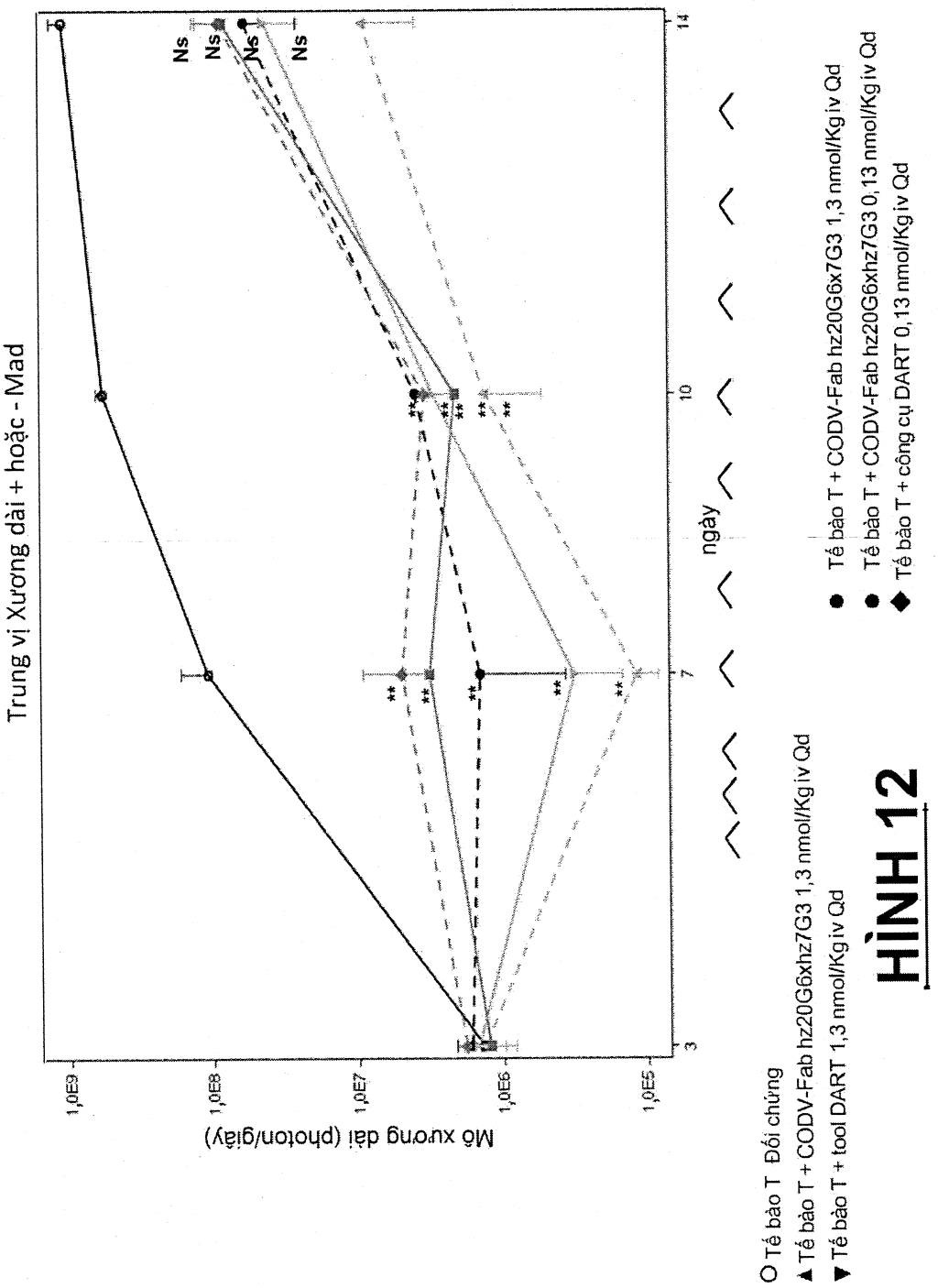
HÌNH 9


B
Trung vị Xương dài + hoặc - Mad
Mô xương dài (photon/giây)
1,0E9
1,0E8
1,0E7
1,0E6
1,0E5
3
7
10
14
ngày
1/7PR
1/8CR 1/8 PR
3/8 CR
5/8 CR
Tế bào T Đối chứng
Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
Tế bào T + công cụ DART 1,3 nmol/Kg iv Qd
Tế bào T + CODV-Fab hz20G6x7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,13 nmol/Kg iv Qd
Tế bào T + công cụ DART 0,13 nmol/Kg iv Qd

HÌNH 10

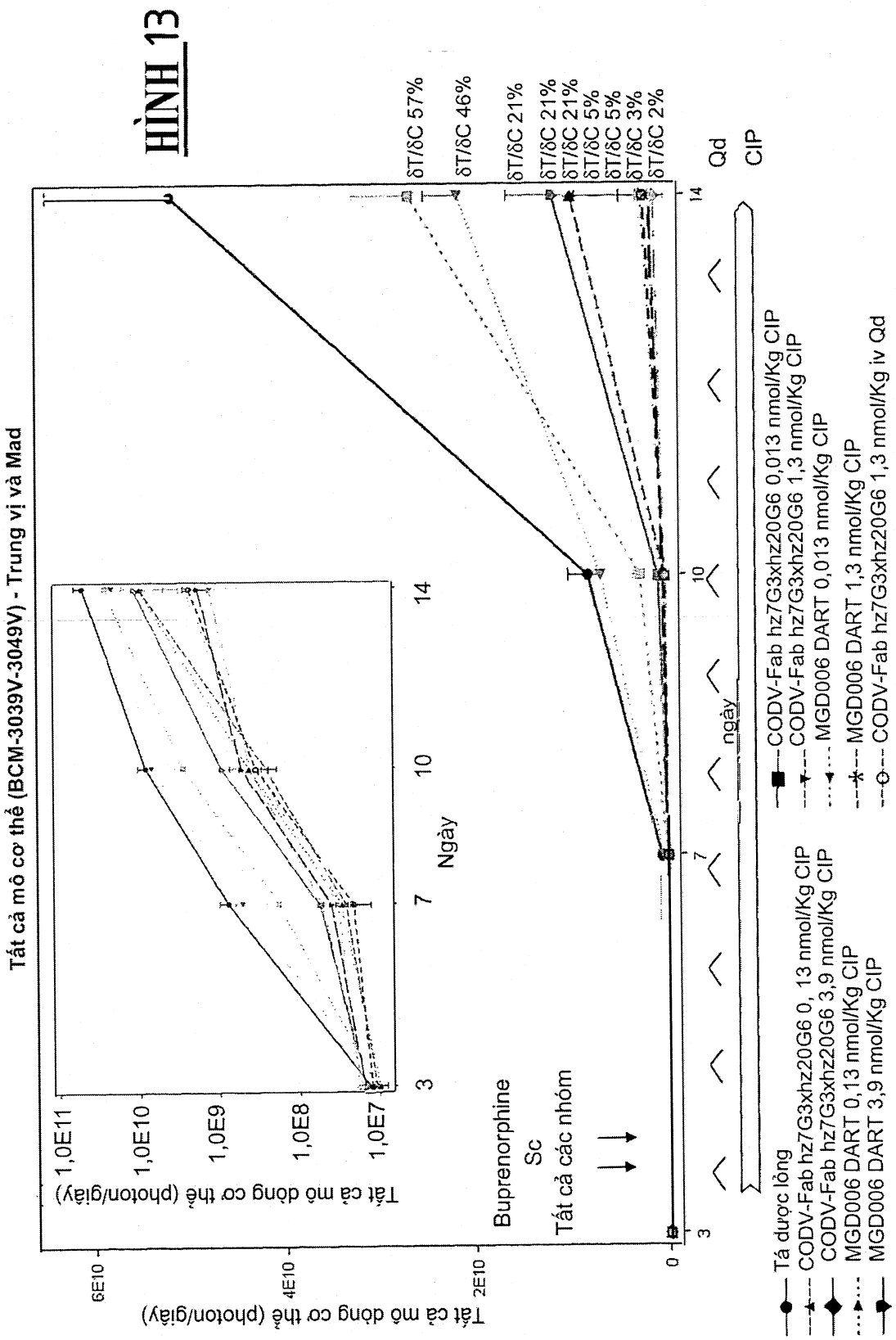

Trung vị Xương dài + hoặc - Mad
Mô xương dài (photon/giây)
1,0E9
1,0E8
1,0E7
1,0E6
1,0E5
3
7
10
14
Ngày
O Tế bào T Đối chứng
▲ Tế bào T + CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg iv Qd
▼ Tế bào T + tại DART 1,3 nmol/Kg iv Qd
● Tế bào T + CODV-Fab hz20G6 x 7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
■ Tế bào T + CODV-Fab hz7G3xhz20G6 CODV-Fab full-Hu 0,13 nmol/Kg iv Qd
◆ Tế bào T + tạol DART 0,13 nmol/Kg iv Qd

HÌNH 11

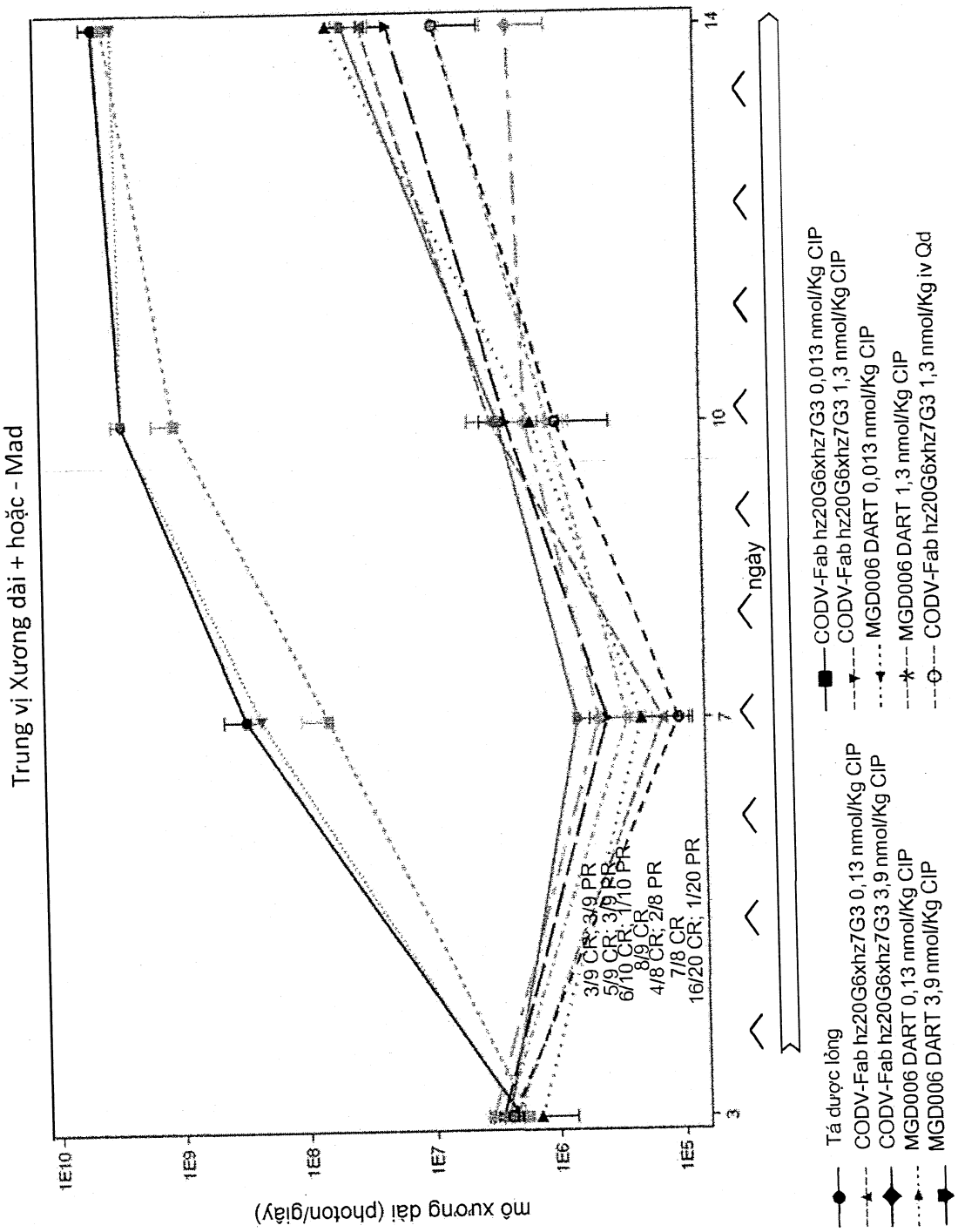

Trung vị Xương dài + hoặc - Mad
Mô xương dài (photon/giây)
1,0E9
1,0E8
1,0E7
1,0E6
1,0E5
3
7
10
14
ngày
Ns
**
O Tế bào T Đối chứng
▲ Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
▼ Tế bào T + tool DART 1,3 nmol/Kg iv Qd
● Tế bào T + CODV-Fab hz20G6x7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd
● Tế bào T + CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,13 nmol/Kg iv Qd
◆ Tế bào T + công cụ DART 0,13 nmol/Kg iv Qd

HÌNH 12

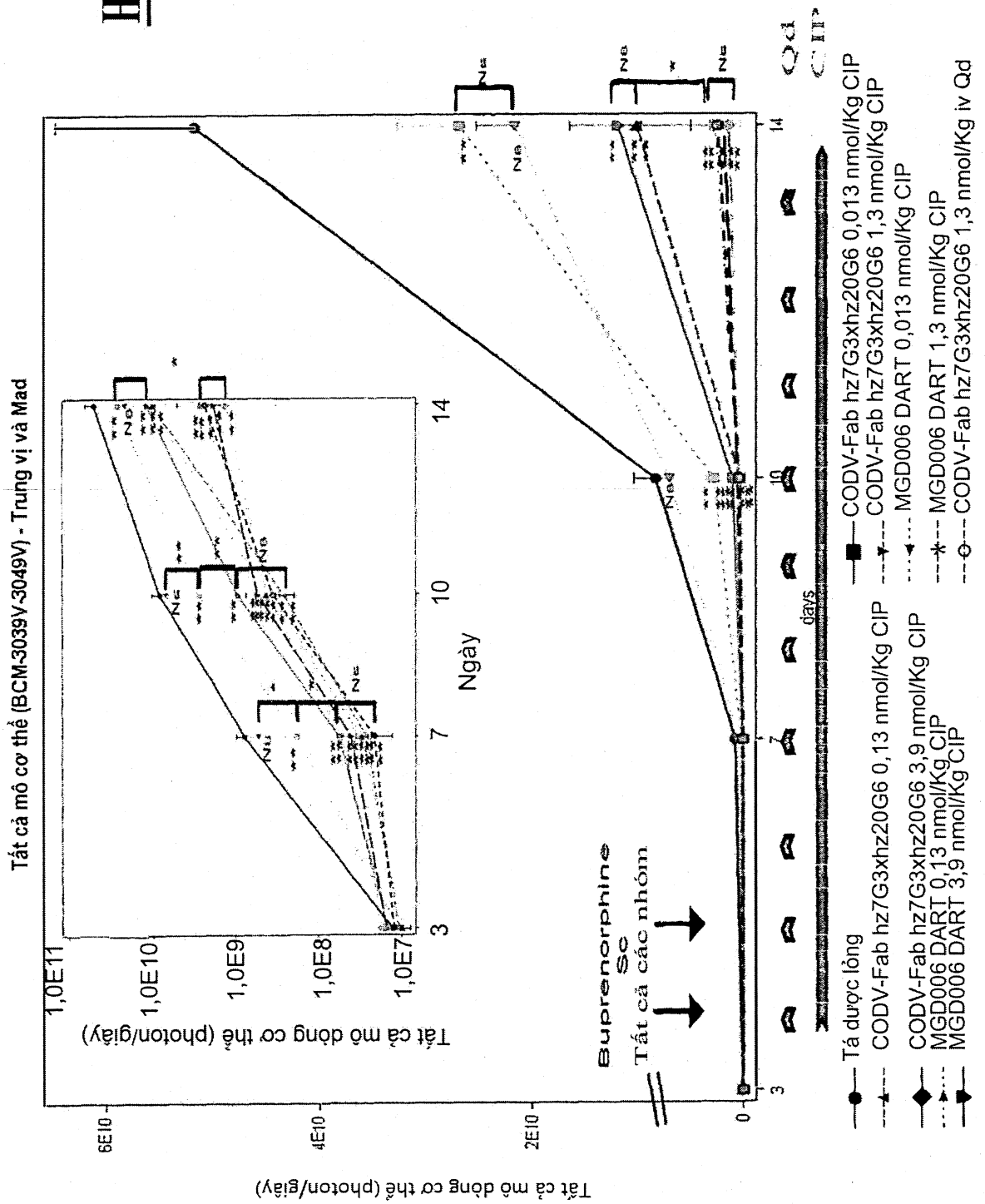
HÌNH 13


Tất cả mô cơ thể (BCM-3039V-3049V) - Trung vị và Mad
Tất cả mô dòng cơ thể (photon/giây)
6E10
4E10
2E10
0
1,0E11
1,0E10
1,0E9
1,0E8
1,0E7
3
7
10
14
Ngày
Buprenorphine
Sc
Tất cả các nhóm
ngày
Qd
CIP
δT/δC 57%
δT/δC 46%
δT/δC 21%
δT/δC 21%
δT/δC 21%
δT/δC 5%
δT/δC 5%
δT/δC 3%
δT/δC 2%
Tá dược lỏng
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 0, 13 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 3,9 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,13 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 3,9 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 0,013 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,013 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 1,3 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg iv Qd

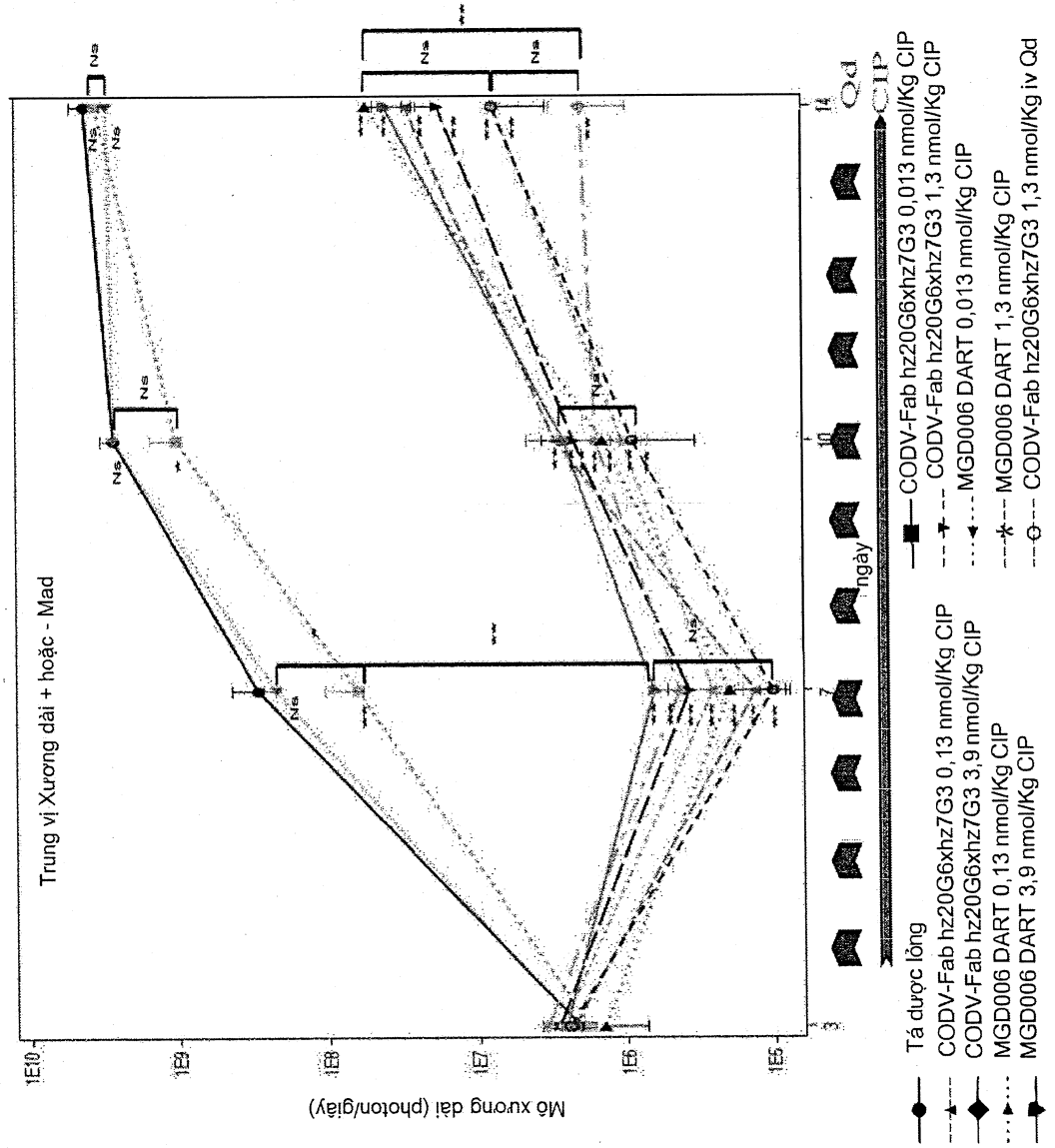
HÌNH 14

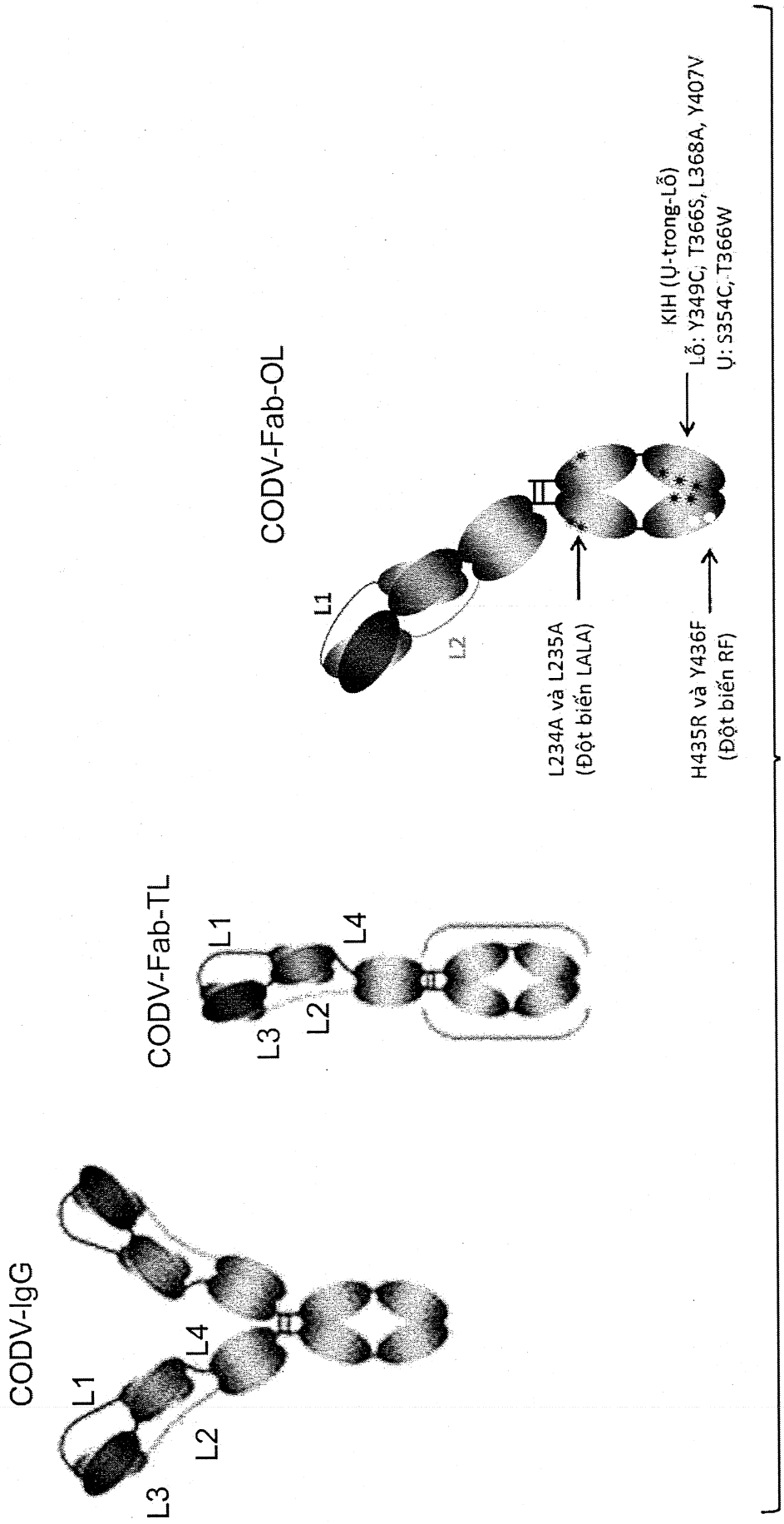

Trung vị Xương dài + hoặc - Mad
mô xương dài (photon/giây)
1E10
1E9
1E8
1E7
1E6
1E5
3
7
10
14
ngày
Qd
CIP
3/9 CR; 3/9 PR
5/9 CR; 3/9 PR
6/10 CR; 1/10 PR
8/9 CR
4/8 CR; 2/8 PR
7/8 CR
16/20 CR; 1/20 PR
Tá dược lỏng
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,13 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 3,9 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,13 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 3,9 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,013 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,013 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 1,3 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd

HÌNH 15


Tất cả mô cơ thể (BCM-3039V-3049V) - Trung vị và Mad
Tất cả mô đồng cơ thể (photon/giây)
Ngày
Buprenorphine Sc
Tất cả các nhóm
days
Qd
CIP
Tá dược lỏng
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 0,13 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 0,013 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 3,9 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,13 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,013 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 3,9 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 1,3 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz7G3xhz20G6 1,3 nmol/Kg iv Qd

HÌNH 16


Trung vị Xương dài + hoặc - Mad
Mô xương dài (photon/giây)
1E10
1E9
1E8
1E7
1E6
1E5
Ns
3
7
10
14
ngày
Qd
CIP
Tá dược lỏng
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,13 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 3,9 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,13 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 3,9 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 0,013 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 0,013 nmol/Kg CIP
MGD006 DART 1,3 nmol/Kg CIP
CODV-Fab hz20G6xhz7G3 1,3 nmol/Kg iv Qd


CODV-IgG
L1
L2
L3
L4
CODV-Fab-TL
L1
L2
L3
L4
CODV-Fab-OL
L1
L2
L234A và L235A
(Đột biến LALA)
H435R và Y436F
(Đột biến RF)
KIH (Ụ-trong-Lỗ)
Lỗ: Y349C, T366S, L368A, Y407V
Ụ: S354C, T366W

HÌNH 17

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> SANOFI

<120> Protein liên kết giống như kháng thể mà liên kết đặc hiệu với CD3ε và CD132, dược phẩm và bộ kit chứa chúng, axit nucleic được phân lập và tế bào chủ

<130> FR2014/021-WO-PCT

<150> EP15305077.8
<151> 2015-01-23

<160> 400

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 207
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 2
<211> 198
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 2

Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys
50 55 60

Asn Lys Glu Asp Ser Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu
65 70 75 80

Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro
85 90 95

Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn
100 105 110

Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp
115 120 125

Ile Cys Ile Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys
130 135 140

Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly
145 150 155 160

Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn
165 170 175

Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly
180 185 190

Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195

<210> 3
<211> 340
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MIỀN
<222> (1)..(104)
<223> miền ngoại bào epsilon CD3 của người

<220>

<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (105)..(340)
<223> Thể dung hợp FC được gắn đuôi His

<400> 3

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly His His His His
325 330 335

His His His His
340

<210> 4
<211> 333
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<220>
<221> Miền
<222> (1)..(95)
<223> Miền ngoại bào của protein CD3epsilon ở Macaca fascicularis

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (96)..(333)
<223> Thể dung hợp Fc

<400> 4

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Ser Gln His Leu Gly
20 25 30

Ser Glu Val Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser Gly
35 40 45

Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly Tyr
50 55 60

Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro Glu Asp Ala Ser His His
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Gly
85 90 95

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
100 105 110

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
115 120 125

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
130 135 140

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
145 150 155 160

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

```
                165                 170                 175

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            180                 185                 190

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        195                 200                 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    210                 215                 220

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
225                 230                 235                 240

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                245                 250                 255

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        275                 280                 285

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    290                 295                 300

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Pro Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
                325                 330
```

<210> 5
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD3 còn được gọi là "20G6-F3"

<400> 5

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65                  70                  75                  80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
                85                  90                  95
```

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1 của kháng thể kháng CD3 còn được gọi là "20G6-F3"

<400> 6

Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala Trp
1 5

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2 của kháng thể kháng CD3 còn được gọi là "20G6-F3"

<400> 7

Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20G6-F3"

<400> 8

Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20G6-F3"

<400> 9

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
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 Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20G6-F3", "11D7-C3" , "13H2-C2" , "13C1-F6", "1E6-C9, "10F4-C10", "18G9-H11", "12G3-E8", "5B1-G2", "16F8-A7", "11F9-F8", "8C2-F7", "20E5-F10" và "3H6-D2"

<400> 10

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20G6-F3", "4B4-D7", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "10F4-C10", "4E7-C9", "11F3-B9", "12G3-E8", "5B1-G2", "6F4-D10", "16F8-A7", "20E5-F10" và "3H6-D2"

<400> 11

Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 12
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4B4-D7"

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Arg Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20G6-F3", "4B4-D7", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "10F4-C10", "4E7-C9", "11F3-B9", "12G3-E8","5B1-G2", "16F8-A7", "20E5-F10" và "3H6-D2"

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4B4-D7"

<400> 14

Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4B4-D7".

<400> 15

Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4B4-D7"

<400> 16

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4B4-D7", "11H3-E5" và "11F3-B9".

<400> 17

Gln Ser Leu Val His Asp Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4E7-C9"

<400> 18

Glu Val Gln Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Pro Lys Arg Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4E7-C9", "18F5-H10", "20E5-F10" và "3H6-D2"

<400> 19

Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 20
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4E7-C9"

<400> 20

Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4E7-C9"

<400> 21

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "4E7-C9"

<400> 22

```
Gln Ser Leu Glu His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1               5                   10
```

<210> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10"

<400> 23

```
Glu Val Gln Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
                85                  90                  95
```

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10"

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp
1 5

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10"

<400> 25

Arg Tyr Val His Tyr Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10"

<400> 26

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10"

<400> 27

Gln Ser Leu Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18F5-H10", "11D7-C3", "1E6-C9" và "10E6-G6"

<400> 28

Gly Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 29
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5"

<400> 29

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Lys Lys Asp Gly Thr Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Lys Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Arg Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5"

<400> 30

Gly Phe Asn Phe Tyr Ala Tyr Trp
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5"

<400> 31

Ile Lys Lys Asp Gly Thr Thr Ile
1 5

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5" và "3G5-E10"

<400> 32

Ala Arg Glu Glu Arg Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5".

<400> 33

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Asn Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Ser Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5"

<400> 34

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12D2-E5"

<400> 35

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Ile Val
1 5

<210> 36
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11D7-C3"

<400> 36

Glu Val Gln Phe Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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 Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11D7-C3", "11H3-E5", "13H2-C2", "13C1-F6", "1E6-C9", "10F4-C10", "18G9-H11", "11F3-B9", "6F4-D10", "16F8-A7", "11F9-F8" và "20B5-F10"

<400> 37

Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11D7-C3"

<400> 38

Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11D7-C3".

<400> 39

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Ile Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11H3-E5"

<400> 40

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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 Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 41
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là called "11H3-E5"

<400> 41

```
Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr Lys Pro Phe Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 42
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11H3-E5"

<400> 42

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 43
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "13H2-C2".

<400> 43

Glu Glu Glu Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Asp Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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 Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Ala Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "13H2-C2"

<400> 44

Arg Tyr Val His Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Ala
1 5 10

<210> 45
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "13H2-C2"

<400> 45

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Phe Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 46
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "13C1-F6" và "11F9-F8"

<400> 46

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Thr Leu Val Gln Pro Gly Lys
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Thr Ser
65                  70                  75                  80

Val Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD3 còn được gọi là "13C1-F6", "10E6-G6" và "11F9-F8"

<400> 47

```
Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr
1               5                  10
```

<210> 48
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "13H2-C2"

<400> 48

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Arg Ser Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
    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 Ile Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asn Pro Gly Gly Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 50

Gly Phe Ile Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 51

Ile Ser Ile Ser Gly Ser Arg Thr
1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 52

Ala Thr Asn Asn Pro Gly Gly Trp Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 53
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 53

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Gly Gln Asn Ile Asn Asn Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Gly Asp Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 54

Gln Asn Ile Asn Asn Asp
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18H11-F10"

<400> 55

Gln Gln Tyr Ser Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 56
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "1E6-C9"

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Asp Lys Gln Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Asp Ala Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "1E6-C9"

<400> 57

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala Trp
1 5

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "1E6-C9"

<400> 58

Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Leu Leu Gly Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 59
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "1E6-C9"

<400> 59

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Arg Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10F4-C10"

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Ala Val Asn Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10F4-C10"

<400> 61

Arg Ala Val Asn Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10F4-C10"

<400> 62

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Cys Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10E6-G6"

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Val Thr Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Glu Thr Tyr 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 Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Gln Tyr Gly Tyr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10E6-G6"

<400> 64

Gly Phe Thr Val Thr Asn Ala Trp
1 5

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10E6-G6"

<400> 65

Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Glu Thr
1 5 10

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10E6-G6"

<400> 66

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Phe Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Ile Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "10E6-G6"

<400> 67

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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 Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Trp Arg His Tyr Tyr Ser Ser His Thr Met Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 69

Thr Trp Arg His Tyr Tyr Ser Ser His Thr Met Asp Ala
1 5 10

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 70

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Ile Ser

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 Ala Pro Thr Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Ser Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 71

Gly Gln Gly Ser Gln Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11F3-B9"

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val Asn Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11F3-B9"

<400> 73

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Phe Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12G3-E8"

<400> 74

Glu Val Arg Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Ser Met Thr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ala Trp
1 5

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 76

Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 77
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "18G9-H11"

<400> 77

Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Ser Met Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "12G3-E8"

<400> 78

Asp Val Ala Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

```
Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "5B1-G2"

<400> 79

```
Glu Val Gln Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Gly Ser
65                  70                  75                  80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Phe Pro Ser Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "5B1-G2"

<400> 80

```
Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala Trp
1               5
```

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "5B1-G2"

<400> 81

Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Leu Phe Pro Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "5B1-G2"

<400> 82

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Leu Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Leu Glu Pro Asp Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> part of VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "16F8-A7"

<400> 83

Val Glu Thr Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu
1 5 10 15

Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp
20 25 30

Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys
35 40 45

Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr
85 90 95

Val Asn Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "16F8-A7" và "11F3-B9"

<400> 84

Arg Tyr Val Asn Tyr Gly Leu Ala Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "16F8-A7"

<400> 85

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Phe Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 86
<211> 171
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
165 170

<210> 87
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11F9-F8"

<400> 87

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

```
        35                  40                  45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
    50                  55                  60

Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Ala His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "11F9-F8"

<400> 88

```
Gly Gln Gly Ala His Tyr Pro Phe Thr
1               5
```

<210> 89
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 89

```
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asn Val Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Lys Lys Asp Ser Asn Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Glu Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Val Asn Lys Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Glu Arg Asp Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val
            100                 105                 110

Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 90

Gly Phe Asn Phe Asn Val Tyr Trp
1 5

<210> 91
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 91

Ile Lys Lys Asp Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 92

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 93

Glu Asn Val Val Thr Tyr
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3G5-E10"

<400> 94

Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 95
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 95

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Thr Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Thr Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Ser Met
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asp Asn Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Leu Ile Ser Thr Ala Met Ala Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 96

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Ala
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 97

Ile Arg Thr Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 98

Thr Ala Leu Ile Ser Thr Ala Met Ala Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 99

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Met Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Val Ile
35 40 45

Ser Asn Thr Asn Asn Leu Gln Ala Gly Ile 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 Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Arg Ser Gly Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Leu Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3" và "6C9-C9"

<400> 100

Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "9D7-F3"

<400> 101

Leu Gln His Arg Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 102
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8C2-F7"

<400> 102

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gln Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Gly Phe
50 55 60

Lys Gln Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser Val Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8C2-F7"

<400> 103

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ala
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8C2-F7"

<400> 104

Ile Asn Thr Gln Thr Gly Lys Pro
1 5

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8C2-F7"

<400> 105

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser
1 5

<210> 106
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8C2-F7"

<400> 106

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Ser His Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80

Asn Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Ala Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20E5-F10"

<400> 107

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Glu Asn Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu His Met Asp Asn Leu Lys Glu Glu Asp Ser Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Val Arg Phe Phe Tyr Thr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20E5-F10"

<400> 108

Arg Tyr Val His Tyr Gly Val Arg Phe Phe Tyr Thr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 109
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20E5-F10"

<400> 109

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20B5-F10"

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Ile Ser Ser

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Leu Gly Met Asp Ala Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20B5-F10"

<400> 111

Arg Gly Val Tyr Tyr Gly Phe Leu Gly Met Asp Ala
1 5 10

<210> 112
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20B5-F10"

<400> 112

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Val Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20B5-F10"

<400> 113

Gln Arg Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "20B5-F10"

<400> 114

Gly Gln Gly Thr Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 115
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 115

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Lys Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ala
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Thr Gln Pro Asn Asn Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Met
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asp Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Leu Val Val Thr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ala Ala
1 5

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 117

Ile Arg Thr Gln Pro Asn Asn Tyr Ala Lys
1 5 10

<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 118

Thr Gly Leu Val Val Thr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 119

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Arg Ser Met Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "6C9-C9"

<400> 120

Leu Gln His Arg Ser Met Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 121

Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ala Ser Gly Ser Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Thr Asp Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 122

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 123

Ile Thr Ala Ser Gly Ser Arg Ile
1 5

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 124

Ala Arg Glu Arg Thr Asp Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 125
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 125

Gln Phe Ile Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Ile Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Ser Thr Gly Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ile Ser
85 90 95

Gly Leu Asn Pro Val Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 126

Thr Gly Asn Ile Gly Thr Asn Tyr
1 5

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3E8-G1"

<400> 127

Gln Ser Tyr Ile Ser Gly Leu Asn Pro Val
1 5 10

<210> 128
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3H6-D2".

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Arg Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Arg Asp Ala Met Asp
100 105 110

Gly Trp Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3H6-D2"

<400> 129

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Gly Tyr Lys Arg Asp Ala Met Asp Gly
1 5 10 15

<210> 130
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "3H6-D2".

<400> 130

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 131
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8H2"

<400> 131

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe

```
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Asn Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Gln Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Gly Phe
    50                  55                  60

Lys Gln Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ile Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ala Leu Ala Ser Val Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 132
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8H2"

<400> 132

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ala Ile Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val Gly Thr
            20                  25                  30

Ser 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 Ile Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Thr Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
                85                  90                  95

Ser His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8H2"

<400> 133

Gln Ser Leu Val Gly Thr Ser Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "8H2"

<400> 134

Leu Gln Gly Ser His Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 135
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1b "20G6" được làm tương thích với người.

<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1c của "20G6" được làm tương thích với người.

<400> 137

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138

<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1d của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 139

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 140
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1b của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 140

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1c của "20G6" được làm tương thích với người.

<400> 141

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của biến thể VL1c của kháng thể kháng CD3 "20G6" được làm tương thích với người

<400> 142

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 143
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1d của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 143

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 144
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2b của "20G6" được làm tương thích với người.

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146

<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2c của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 146

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2d của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 148

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 149
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2b của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 149

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 150
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2c của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 150

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2d của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 151

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 152
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH3a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Gln
50 55 60

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr
65 70 75 80

Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH3b của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 153

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

```
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Gln
    50                  55                  60

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr
65                  70                  75                  80

Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 154
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL3a của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 154

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 155
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL3b của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 155

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 156
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL3c của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 156

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln 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 Thr Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 157
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL3d của "20G6" được làm tương thích với người

<400> 157

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Ser 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 Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 158
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1A của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 158

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 159
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL1B của "4B4" được làm tương thích với người.

<400> 159

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
            20                  25                  30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
    50                  55                  60

Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 160
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2A của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 160

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 161
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2B của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 161

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gly Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 162
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Cmodif1 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 162

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 163
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Cmodif2 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 163

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Cmodif3 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 164

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 165
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Amodif1 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 165

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 166
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Amodif2 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 166

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 167
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Amodif3 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 167

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2C của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 168

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val 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 Gly Gln Gly
85 90 95

```
Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

<210>  169
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  VL2D của "4B4" được làm tương thích với người

<400>  169

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Ser 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 Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

<210>  170
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  VL2F của "4B4" được làm tương thích với người

<400>  170

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
            20                  25                  30

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Ser 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 Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 171
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1A của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1B của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 172

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Val

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2A của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2B của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 174

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20   25   30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50   55   60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65   70   75   80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
                85   90   95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 175
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6Bmodif1 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20   25   30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
    50   55   60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65   70   75   80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 176
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6Bmodif2 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6Amodif1 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6Amodif2 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6Amodif3 của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6C của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser 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 Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH6D của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

```
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65                  70                  75                  80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 182
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL "D7-VK3mut" của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 182

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Val 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 Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> D7-VH1mut của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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 Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của biến thể VL1B, VL2B, VL1Cmofif3 và VL2F của "4B4" được làm tương thích với người

<400> 184

Gln Ser Leu Val His Asp Asn Ala Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 182
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
1 5 10 15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys
20 25 30

Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala
35 40 45

Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe
50 55 60

Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp
65 70 75 80

Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro
85 90 95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala
100 105 110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val
115 120 125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln
130 135 140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr
145 150 155 160

Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly
165 170 175

Asn Gln Leu Arg Arg Asn
180

<210> 186
<211> 249
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nặng của "20G6-F3" Fab

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ala Ala His His His His His His
245

<210> 187
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nhẹ của "20G6-F3" Fab

<400> 187

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
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 Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu 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> 188
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nặng của "4E7-C9" Fab

<400> 188

Glu Val Gln Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Pro Lys Arg Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Ala Ala His His His His His His
245 250

<210> 189
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nhẹ của "4E7-C9" Fab

<400> 189

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 190
<211> 249
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nặng của "4B4-D7" Fab

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Arg Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ala Ala His His His His His His
245

<210> 191
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nhẹ của "4B4-D7 " Fab

<400> 191

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu 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
210 215

<210> 192
<211> 250
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nặng của "18F5-H10" Fab

<400> 192

Glu Val Gln Val Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr 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

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Ala Ala His His His His His His
245 250

<210> 193
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự chuỗi nhẹ của "18F5-H10" Fab

<400> 193

```
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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>  194
<211>  378
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  194

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu
1               5                  10                  15

Leu Gln Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met
            20                  25                  30

Lys Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr
        35                  40                  45

Asp Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn
    50                  55                  60
```

```
Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe
                85                  90                  95

Pro Glu Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys
            100                 105                 110

Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro
        115                 120                 125

Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn
    130                 135                 140

Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly
145                 150                 155                 160

Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly
                165                 170                 175

Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu
        195                 200                 205

Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met
    210                 215                 220

His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
225                 230                 235                 240

Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp
                245                 250                 255

Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
            260                 265                 270

Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
        275                 280                 285

Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp
    290                 295                 300

Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys
305                 310                 315                 320

Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro
                325                 330                 335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp
            340                 345                 350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu
        355                 360                 365

Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr
    370                 375
```

<210> 195
<211> 378
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 195

```
Met Thr Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Val Ala Thr Pro Cys Leu
1               5                  10                  15

Leu Arg Thr Lys Glu Asp Pro Asn Ala Pro Ile Arg Asn Leu Arg Met
            20                  25                  30

Lys Glu Lys Ala Gln Gln Leu Met Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr
        35                  40                  45

Asp Val Glu Cys Ile Lys Gly Thr Asp Tyr Ser Met Pro Ala Met Asn
    50                  55                  60

Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Val Arg Val Ala Ser Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe
                85                  90                  95

Pro Glu Asn Ser Gly Thr Pro Arg Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys
            100                 105                 110

Trp Val His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Val Val Gly Pro
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Asn Pro Asn
    130                 135                 140

Ser His Glu Gln Tyr Arg Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Arg Gly
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ala Pro Leu Ser Arg Gly
                165                 170                 175

Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Val Ser
            180                 185                 190

Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Phe Phe Ser Gln Ile Glu Arg Leu
        195                 200                 205

Thr Pro Pro Asn Met Thr Gly Glu Cys Asn Glu Thr His Ser Phe Met
    210                 215                 220

His Trp Lys Met Lys Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
225                 230                 235                 240

Arg Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Arg Thr Glu Gln Val Arg Asp
                245                 250                 255

Thr Thr Ser Phe Gln Leu Pro Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
            260                 265                 270

Arg Ala Arg Glu Thr Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
```

275 280 285

Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Ser Ser Arg Ala Trp
290 295 300

Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Leu Cys
305 310 315 320

Val Phe Leu Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro
325 330 335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Thr Phe Gln Gln Asp
340 345 350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu
355 360 365

Val Ser Glu Val Gln Val Val Glu Lys Thr
370 375

<210> 196
<211> 523
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> Miền
<222> (1)..(284)
<223> Miền ngoại bào của CD123 của người

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (285)..(519)
<223> Thể dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II

<400> 196

Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met Lys Ala
1 5 10 15

Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Ile
20 25 30

Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn Asn Ser
35 40 45

Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr
50 55 60

Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu
65 70 75 80

Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Ile
85 90 95

His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro Gly Ala
100 105 110

Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn Arg Arg
115 120 125

```
Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly Thr Arg
    130                 135                 140

Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly Ile Pro
                165                 170                 175

Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu Thr Pro
            180                 185                 190

Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met His Trp
        195                 200                 205

Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Gln Ile
    210                 215                 220

Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp Arg Thr
225                 230                 235                 240

Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala
                245                 250                 255

Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg
            260                 265                 270

Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg Asp
        275                 280                 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
    290                 295                 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
305                 310                 315                 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
                325                 330                 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
            340                 345                 350

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
        355                 360                 365

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
    370                 375                 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
385                 390                 395                 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
                405                 410                 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
            420                 425                 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
        435                 440                 445
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
500 505 510

Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
515 520

<210> 197
<211> 519
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<220>
<221> Miền
<222> (1)..(284)
<223> miền ngoại bào của CD123 của Macaca fascicularis

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (285)..(516)
<223> Thể dung hợp Fc được gắn đuôi Strep-II

<400> 197

Thr Lys Glu Asp Pro Asn Ala Pro Ile Arg Asn Leu Arg Met Lys Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Gln Leu Met Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr Asp Val
20 25 30

Glu Cys Ile Lys Gly Thr Asp Tyr Ser Met Pro Ala Met Asn Asn Ser
35 40 45

Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn Tyr Thr
50 55 60

Val Arg Val Ala Ser Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe Pro Glu
65 70 75 80

Asn Thr Gly Thr Pro Arg Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys Trp Val
85 90 95

His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Val Val Gly Pro Ala Ala
100 105 110

Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Asn Pro Asn Ser His
115 120 125

Glu Gln Tyr Arg Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Arg Gly Thr Gln
130 135 140

```
Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ala Arg Leu Ser Arg Gly Ser Gln
145                 150                 155                 160

Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Val Ser Ile Pro
                165                 170                 175

Cys Thr Asp Lys Phe Val Phe Phe Ser Gln Ile Glu Arg Leu Thr Pro
            180                 185                 190

Pro Asn Met Thr Gly Glu Cys Asn Glu Thr His Ser Phe Met His Trp
        195                 200                 205

Lys Met Lys Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu Arg Ile
    210                 215                 220

Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Arg Thr Glu Gln Val Arg Asp Thr Thr
225                 230                 235                 240

Ser Phe Gln Leu Pro Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile Arg Ala
                245                 250                 255

Arg Glu Thr Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg
            260                 265                 270

Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Ser Ser Arg Ala Trp Arg Gly
        275                 280                 285

Ser Gly Gly Ser Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    290                 295                 300

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
305                 310                 315                 320

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                325                 330                 335

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            340                 345                 350

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        355                 360                 365

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    370                 375                 380

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
385                 390                 395                 400

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
            420                 425                 430

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        435                 440                 445

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    450                 455                 460
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
485 490 495

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
500 505 510

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
515

<210> 198
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5"

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Cys Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5" và "8B11-B7"

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ile
1 5

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5" và "6D6-B8" anti-CD123
antibodies

<400> 200

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CDR3 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7" và "9F6-G3"

<400> 201

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala
1 5 10

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CDR123 còn được gọi là "1E1-G5"

<400> 202

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Asn Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5"

<400> 203

Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5"

<400> 204

Gln Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 205
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Leu Tyr Asp Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Arg Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr His Ser Arg Gly Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Val Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 206

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Asn
1 5

<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 207

Ile Leu Tyr Asp Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 208

Ala Thr His Ser Arg Gly Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 209

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ser Met Thr Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gln Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ala Ser Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Ser Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 210
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 210

Ser Ser Ile Asn Tyr
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2B8-F3"

<400> 211

Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Ser Trp Thr
1 5

<210> 212
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 212

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Leu Val Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Val His Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Leu Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ala Pro Val Phe Asn Tyr Gly Ser Tyr Asn Ala Met Asp Ser
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 213

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 214

Ile Ser Ser Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 215

Ala Arg Asp Ala Pro Val Phe Asn Tyr Gly Ser Tyr Asn Ala Met Asp
1 5 10 15

Ser

<210> 216
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 216

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Thr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Lys Ser Gly Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 217
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 217

Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
1 5

<210> 218
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "2F8-D6"

<400> 218

Leu Gln His Lys Ser Gly Leu Thr
1 5

<210> 219
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 219

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Arg Arg Pro Gly Ser

```
1               5                   10                  15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30

Leu Ile His Trp Ile Lys Asn Arg Pro Glu His Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Thr Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Trp Gly Asp Val Tyr Tyr Gly Leu Met Arg Gly His Val Met
            100                 105                 110

Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 220

```
Gly Tyr Arg Ile Lys Asp Phe Leu
1               5
```

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 221

```
Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1               5
```

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 222

```
Ala Arg Trp Gly Asp Val Tyr Tyr Gly Leu Met Arg Gly His Val Met
```

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 223
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 223

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg 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 Pro Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr
85 90 95

Thr His Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
100 105 110

Lys

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 224

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3B10-E6"

<400> 225

Leu Gln Thr Thr His Phe Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 226
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 226

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 227

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Asp
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 228

Ile Gln Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 229
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 229

Ala Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His
1 5 10

<210> 230
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 230

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Asn Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"
<400> 231

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3-D3"

<400> 232

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Ile Asn Ile Ile
1 5 10

<210> 233
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 233

Gln Ile Gln Ile Val Gln Ser Gly Ser Asp Val Thr Ser Thr Cys Asn
1 5 10 15

Gly Cys Gly Thr Cys Tyr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly
20 25 30

Ile Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Gln Glu Trp
35 40 45

Leu Ala Asp Phe Cys Trp Asp Asp Gly Lys Gly Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asn Gln Val Phe
65 70 75 80

Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Val Tyr Tyr Gly Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 234
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 234

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Ile Cys
1 5 10

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 235

Phe Cys Trp Asp Asp Gly Lys
1 5

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 236

Ala Arg Arg Arg Val Tyr Tyr Gly Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Asn Ser Val Ser Thr Arg Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp
65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Trp Asn Asp Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 238
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 238

Asn Ser Val Ser Thr Arg
1 5

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "5A5-B4"

<400> 239

Gln Gln Ser Trp Asn Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 240
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 240

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Tyr Asp Asp His Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Val Asn Tyr Ala Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 241

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Asn
1 5

<210> 242
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 242

Ile Thr Tyr Asp Asp His Ser Thr
1 5

<210> 243
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 243

Ala Arg Leu Val Asn Tyr Ala Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 244
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 244

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Thr Val Gly Asn Asn
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Asp Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asn Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Gly Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Arg Met Tyr Asn Ser Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 245
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 245

Gln Thr Val Gly Asn Asn
1 5

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6B10-E4"

<400> 246

Gln Arg Met Tyr Asn Ser Pro Thr
1 5

<210> 247
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4"

<400> 247

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Val His Trp Val Arg Gln His Ser Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Met Trp Asn Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Gly Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly His Arg Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4"

<400> 248

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Ser
1 5

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4"

<400> 249

Met Trp Asn Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4"

<400> 250

Ala Arg Gly His Arg Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4" và "9B8-G6"

<400> 251

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Phe Leu Ser Ser
20 25 30

Gly Asp Glu Arg Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His 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 Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4" và "9B8-G6"

<400> 252

Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Glu Arg Asn Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4", "9B8-G6" và "9D7-G3"

<400> 253

Gln Gln Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 254
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6D6-B8"

<400> 254

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Gly Asp
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
            20                  25                  30

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gly Trp Phe
    50                  55                  60

Arg Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115

<210>  255
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6D6-B8"

<400>  255

Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Ile
1               5

<210>  256
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6D6-B8"

<400>  256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Thr Val Thr Ile Asp Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile Phe Asn Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Asn Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Met Ile Ile Arg Leu Gln Ser
```

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 257
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6D6-B8"

<400> 257

Glu Asp Ile Phe Asn Asn
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6D6-B8"

<400> 258

His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 259
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "8B11-B7"

<400> 259

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Asn Pro Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "8B11-B7"

<400> 260

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ala
1 5

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "8B11-B7"

<400> 261

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Thr Ser Lys Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Glu Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Gln Ile Asn Asn Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 262
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "8B11-B7"

<400> 262

Lys Asp Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "8B11-B7"

<400> 263

His Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 264
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9B8-G6"

<400> 264

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Ser Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Gln Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Tyr Ser Ser Tyr Ile Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9B8-G6" và "9D7-C8"

<400> 265

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr His
1 5

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9B8-G6" và "9D7-C8"

<400> 266

Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9B8-G6"

<400> 267

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Ser Tyr Ile Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9D7-C8"

<400> 268

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Ser Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Gln Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr Leu Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9D7-C8"

<400> 269

Ala Arg Gly Tyr Tyr Ser Ser Tyr Leu Tyr Leu Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 270
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9D7-C8"

<400> 270

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Glu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Phe Leu Ser Ser
20 25 30

Gly Asp Gly Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln 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 Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asp Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9D7-C8"

<400> 271

Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Gly Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9F6-G3"

<400> 272

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Asp Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Phe Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asn Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 273
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9F6-G3"

<400> 273

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 274
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9F6-G3"

<400> 274

Ile Asn Pro Tyr Ser Asp Gly Thr
1 5

<210> 275
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9F6-G3"

<400> 275

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Arg Pro Ser Glu Asp Ile His Ser Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 276
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "9F6-G3"

<400> 276

Glu Asp Ile His Ser Asn
1 5

<210> 277
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH_G45A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 277

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 278
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể VHmDG của kháng thể kháng CD123 "3E3"

<400> 278

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asp Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Val Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 279
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của biến thể VHmDG của "3E3" và CDR2H của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 279

Gln Asp Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 280
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 280

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1B của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 281

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 282
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1C của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 282

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 283

<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1D của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 283

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 284
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1E của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 284

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1F của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 285

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1G của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 286

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Gln Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 287
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1Fm1 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 287

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 288
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH1Fm2 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 288

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 289
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1Fm2DG của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 289

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asp Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 290
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1Dm1 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 290

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH1Em1 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 291

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 292

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 293
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1B của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 293

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 294
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1C của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 294

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 295
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1D của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 295

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 296
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1E của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 296

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 297
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL1F của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 297

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1G của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 298

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 299
<211> 111

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Fm1 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 299

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 300
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL1Fm2 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 300

Asn Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Ser Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Val Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 301
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH2A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 301

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH3A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 302

Gln Val Thr Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Val Asp Thr Val Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Lys Thr Gly Ser Tyr Phe Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2A của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người.

<400> 303

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Thr Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 304
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2Am1 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người

<400> 304

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 305
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL2Am2 của kháng thể kháng CD123 "3E3" được làm tương thích với người.

<400> 305

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Thr Asn Pro Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 306
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 20G6"

<400> 306

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Phe Ser
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 Asp Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
165 170 175

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 307
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> L1 của protein gắn kết giống kháng thể còn được được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3" và CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 307

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 308
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền VL1 hoặc VL2 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 308

Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 309
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> L2 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", hz4B4x3E3" và CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 309

Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CL của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và "hz4B4x3E3"

<400> 310

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 311
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 20G6"

<400> 311

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130 135 140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
165 170 175

Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 312
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền VH1 hoặc VH2 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4" và CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 312

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 313
<211> 98
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CH1 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x20G6", "7G3x4E7", "7G3x4B4", "7G3x18F5", "hz20G6x7G3", "7G3xhz4B4", "hz4B4x3E3"

<400> 313

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val

<210> 314
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 4E7"

<400> 314

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
165 170 175

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 315
<211> 343
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 4E7"

<400> 315

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Val Val Glu Thr

115 120 125

Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130 135 140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Pro Lys Arg Ser Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr
210 215 220

Gly Ile Gly Tyr Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 316
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 4B4"

<400> 316

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

```
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Thr Ser
    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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
    130                 135                 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
                165                 170                 175

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
        195                 200                 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                245                 250                 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            260                 265                 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    290                 295                 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305                 310                 315                 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                325                 330                 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340
```

<210> 317
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3 x 4B4"

<400> 317

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125

Gly Gly Arg Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130 135 140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 318
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x18F5"

<400> 318

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Thr
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Ile Ser
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 Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
130 135 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala

165 170 175

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
195 200 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
210 215 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 319
<211> 343
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "7G3x18F5"

<400> 319

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Glu Val Gln Val Val Glu Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
    130                 135                 140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Arg
145                 150                 155                 160

Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
        195                 200                 205

Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr
    210                 215                 220

Arg Phe Ala Tyr Ala Leu Asp Ala Trp Gly Arg Gly Thr Ser Val Ser
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
                245                 250                 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
            260                 265                 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
        275                 280                 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
    290                 295                 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
305                 310                 315                 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
                325                 330                 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
            340
```

<210> 320
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6 x 7G3"

<400> 320

Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 321
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6 x 7G3"

<400> 321

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln
115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Lys
145 150 155 160

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser
165 170 175

Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Asn Ser Leu
195 200 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser His Leu Leu

210 215 220

Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ala Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 322
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab 7G3 x hz4B4"

<400> 322

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asp
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
115 120 125

```
Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
    130                 135                 140

Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
                165                 170                 175

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu
        195                 200                 205

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                245                 250                 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            260                 265                 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    290                 295                 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305                 310                 315                 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                325                 330                 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340

<210>  323
<211>  342
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo

<220>
<223>  polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi
là CODV-Fab "7G3 x hz4B4"

<400>  323

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 Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg 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

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Thr
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala
130 135 140

Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Lys Val
340

<210> 324
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz4B4 x 3E3"

<400> 324

Gln Phe Val Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Asn Leu Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Leu Leu Thr Ile Asn Asn
65 70 75 80

Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

Gly Ile Asn Ile Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser
115 120 125

Leu Ser Val Ser Val Gly Gly Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
130 135 140

Gln Ser Leu Val His Asp Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Ser Leu
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
165 170 175

Arg Phe Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Ser Val Gln Pro Asp Asp Leu Gly Val
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325 330 335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 325
<211> 340
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptite II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz4B4 x 3E3"

<400> 325

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Lys Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Asp Val His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Gln Asn Gly
165 170 175

Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ile Ile Ser
180 185 190

Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Val Gln
195 200 205

Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Lys Thr Gly Ser Tyr Phe
210 215 220

Tyr Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
245 250 255

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
260 265 270

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
275 280 285

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
290 295 300

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
305 310 315 320

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
325 330 335

Asp Lys Lys Val
340

<210> 326
<211> 572
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6 x 7G3 TL4"

<400> 326

Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

```
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
        115                 120                 125

Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys
    130                 135                 140

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val
                165                 170                 175

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
        195                 200                 205

Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val
225                 230                 235                 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
                245                 250                 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
            260                 265                 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
    290                 295                 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305                 310                 315                 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
                325                 330                 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
            340                 345                 350

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        355                 360                 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    370                 375                 380

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
385                 390                 395                 400
```

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
420 425 430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 327
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin Fc2 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 327

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly
225

<210> 328
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit III của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6 x 7G3 TL4"

<400> 328

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln
        115                 120                 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
    130                 135                 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Lys
145                 150                 155                 160

Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser
                165                 170                 175

Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
            180                 185                 190

Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met His Leu Asn Ser Leu
        195                 200                 205

Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser His Leu Leu
    210                 215                 220

Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225                 230                 235                 240

Ser Ala Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
                245                 250                 255

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
            260                 265                 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
        275                 280                 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
    290                 295                 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
305                 310                 315                 320

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
                325                 330                 335

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430
```

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
565 570

<210> 329
<211> 97
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CH1 của của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 329

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg

<210> 330
<211> 229
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fc của của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6x7G3-TL4"

<400> 330

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
1 5 10 15

Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
20 25 30

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
50 55 60

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
65 70 75 80

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
85 90 95

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
100 105 110

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
130 135 140

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
145 150 155 160

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
165 170 175

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
180 185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
195 200 205

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Gly
225

<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng CDR1-H của kháng thể kháng CD3

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là T hoặc S

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là F hoặc V

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là S hoặc T

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là N, K, L hoặc Y

<400> 331

Gly Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Trp
1 5

<210> 332
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDR2-H của kháng thể kháng CD3

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là A hoặc D

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là K hoặc R

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là S hoặc A

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là N hoặc S

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (9)..(9)

<223> Xaa là A hoặc E

<400> 332

Ile Lys Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Tyr Xaa Thr
1 5 10

<210> 333
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDRF-H của kháng thể kháng CD3

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Y hoặc G

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Y, G hoặc A

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là V, T hoặc L

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là H, N, Y hoặc Q

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là G, R hoặc A

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là F hoặc V hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là R hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là F, S hoặc I hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (10)..(10)
<223> Xaa là F, L, N, M, Y, S, A hoặc G

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (11)..(11)
<223> Xaa là Y, A, K, S, N, T, F hoặc L

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (12)..(12)
<223> Xaa là A, P, G hoặc T

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (13)..(13)
<223> Xaa là M, L, F hoặc S

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (15)..(15)
<223> Xaa là A, V, Y hoặc G

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (15)..(15)
<223> Xaa là A, V hoặc Y

<400> 333

Arg Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDR1-L của kháng thể kháng CD3

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là R hoặc S

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là V hoặc E

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là N, D hoặc T

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là N hoặc Y

<400> 334

Gln Xaa Leu Xaa His Xaa Asn Gly Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR3-L của kháng thể kháng CD3

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là T, A hoặc S

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là H, E hoặc Q

<400> 335

Gly Gln Gly Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là G hoặc A

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là H, Y hoặc N

<400> 336

Xaa Tyr Thr Phe Thr Asp Xaa Ile
1 5

<210> 337
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>

<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là G hoặc D

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là T hoặc A

<400> 337

Ile Asn Pro Tyr Ser Xaa Gly Xaa
1 5

<210> 338
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR1-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là E hoặc K

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là F, H hoặc Y

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là N hoặc S

<400> 338

Xaa Asp Ile Xaa Xaa Asn
1 5

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR3-L của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là H hoặc Q

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)

<223> Xaa là I, K hoặc N

<400> 339

Xaa Gln Tyr Asn Xaa Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR1-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "6C10-C4", 9B8-G6", "9D7-C8"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là H hoặc S

<400> 340

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Xaa
1 5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>
<221> dấu hiệu khác
<222> (3)..(3)
<223> Xaa có thể là axit amin xuất hiện trong tự nhiên

<400> 341

Met Trp Xaa Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 342
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự liên ứng đối với CDR3-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7", "9F6-G3"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là D, Y hoặc H

<220>

<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Y hoặc R

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là S hoặc T

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là S hoặc P

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Y hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là L, I hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (10)..(10)
<223> Xaa là Y hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (11)..(11)
<223> Xaa là L hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (12)..(12)
<223> Xaa s W hoặc không có axit amin

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (14)..(14)
<223> Xaa là A hoặc D

<400> 342

Ala Arg Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Tyr
1 5 10 15

<210> 343
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên ứng đối với CDR1-L của kháng thể kháng CD123 "1E1-G5", "6D6-B8", "8B11-B7","9F6-G3"

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC

<222> (9)..(9)
<223> Xaa là E hoặc G

<220>
<221> DẤU HIỆU KHÁC
<222> (10)..(10)
<223> Xaa là R hoặc K

<400> 343

Gln Ser Phe Leu Ser Ser Gly Asp Xaa Xaa Asn Tyr
1 5 10

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 344

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 345

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 346

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 347
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 347

Gln Pro Lys Ala Ala
1 5

<210> 348
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 348

Gln Arg Ile Glu Gly
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 349

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 350

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 351

His Ile Asp Ser Pro Asn Lys
1 5

<210> 352
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự cầu nối và đuôi His

<400> 352

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr His His His His His His
1 5 10 15

<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> biến thể CDR2-H của kháng thể kháng CD123 còn được gọi là "3E3"

<400> 353

Ile Gln Asn Ala Gly Ile Thr
1 5

<210> 354
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 354

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 355
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> thể hiện trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 355

Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 356

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 357
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 357

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 358

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 359
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 359

Lys Thr His Thr
1

<210> 360
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 360

Lys Thr His Thr Ser
1 5

<210> 361
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 361

Asp Lys Thr His Thr Ser
1 5

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 362

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
1 5

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 363

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 364

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro
1 5

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 365

Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 366

<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 366

Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 367
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 367

Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 368
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 368

Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 369
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 369

Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

<210> 370
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 370

Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

<210> 371
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 371

Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 372

Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 373
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 373

Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 374
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin của trình tự cầu nối

<400> 374

Gly Gly Gly Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 375
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể còn được gọi là "7G3"

<400> 375

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của kháng thể còn được gọi là "7G3"

<400> 376

Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr
1 5

<210> 377
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể còn được gọi là "7G3"

<400> 377

Thr Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-L của kháng thể còn được gọi là "7G3"

<400> 378

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-L của kháng thể còn được gọi là "7G3"

<400> 379

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 380
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> trình tự axit amin biến thể VH của kháng còn được gọi là "7G3" được làm tương thích với người

<400> 380

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR1-H của kháng thể "7G3" được làm tương thích với người

<400> 381

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 382
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR3-H của kháng thể còn được gọi là "7G3" được làm tương thích với người.

<400> 382

Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 383
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH varaint của kháng thể còn được gọi là "7G3"được làm tương thích với người.

<400> 383

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 384
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR2-H của một kháng thể còn được gọi là "7G3" được làm tương thích với người.

<400> 384

Ile Ile Pro Ser Ser Gly Ala Thr
1 5

<210> 385
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> biến thể VL của kháng thể còn được gọi là "7G3" được làm tương thích với người.

<400> 385

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 386
<211> 272
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SEQ ID NO:1 của WO2015/026892

<400> 386

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
115 120 125

Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
130 135 140

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
145 150 155 160

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Ile Pro Ser Asn Gly Ala Thr
165 170 175

Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys
180 185 190

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
195 200 205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg Ala Ser Trp
210 215 220

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Cys Gly Gly Gly Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu
245 250 255

Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys Glu Val Ala Ala Leu Glu Lys
260 265 270

<210> 387
<211> 280
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SEQ ID NO:3 của WO2015/026892

<400> 387

Asp Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
210 215 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys Gly Gly Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys
260 265 270

Glu Lys Val Ala Ala Leu Lys Glu
275 280

<210> 388
<211> 352
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit I của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6xhz7G3", CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3" và CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3"

<400> 388

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Val Met Thr
115 120 125

Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile
130 135 140

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr
145 150 155 160

Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile
165 170 175

Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
195 200 205

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe
210 215 220

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
260 265 270

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
275 280 285

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
290 295 300

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
305 310 315 320

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
325 330 335

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340 345 350

<210> 389
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> cầu nối

<400> 389

Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 390
<211> 339
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống như kháng thể còn được gọi là CODV-Fab "hz20G6xhz7G3"

<400> 390

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
115 120 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser

180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
210 215 220

Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
245 250 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
260 265 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
275 280 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
290 295 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
325 330 335

Lys Lys Val

<210> 391
<211> 578
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit IV của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 391

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

```
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Val Met Thr
        115                 120                 125

Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile
    130                 135                 140

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile
                165                 170                 175

Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
            180                 185                 190

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
        195                 200                 205

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro Phe
    210                 215                 220

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
                245                 250                 255

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
            260                 265                 270

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
        275                 280                 285

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
    290                 295                 300

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
305                 310                 315                 320

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
                325                 330                 335

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            340                 345                 350

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
        355                 360                 365

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
    370                 375                 380

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
385                 390                 395                 400

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
                405                 410                 415
```

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
420 425 430

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
435 440 445

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
450 455 460

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
465 470 475 480

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
485 490 495

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
500 505 510

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
515 520 525

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
530 535 540

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
545 550 555 560

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
565 570 575

Pro Gly

<210> 392
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fc2 của protein giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 392

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 393
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit III của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 393

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

```
                100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
        115                 120                 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145                 150                 155                 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
            180                 185                 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
        195                 200                 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
    210                 215                 220

Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
```

420 425 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
465 470 475 480

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 394
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng Fc của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-TL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 394

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 395
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit II của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 395

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
115 120 125

```
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145                 150                 155                 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
            180                 185                 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
        195                 200                 205

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
    210                 215                 220

Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445
```

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
465 470 475 480

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 396
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng Fc của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 396

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 397
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fc3 của protein gắn kết giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-OL1 "hz20G6xhz7G3"

<400> 397

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
100 105 110

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Pro Gly
225

<210> 398
<211> 228
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fc3 của cái còn được gọi là CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3"

<400> 398

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
100 105 110

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Pro Gly
225

<210> 399
<211> 570
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit của công thức II của gọi là CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3"

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
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 Arg Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser
115 120 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
130 135 140

Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Lys Trp Ala Arg Gln
145 150 155 160

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asp Ile Ile Pro Ser Ser
165 170 175

Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser
180 185 190

Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
195 200 205

```
Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Leu Leu Arg
    210                 215                 220

Ala Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                245                 250                 255

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            260                 265                 270

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                325                 330                 335

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            340                 345                 350

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        355                 360                 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    370                 375                 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
385                 390                 395                 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                405                 410                 415

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            420                 425                 430

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        435                 440                 445

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    450                 455                 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
465                 470                 475                 480

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
                485                 490                 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            500                 505                 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        515                 520                 525
```

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
565 570

<210> 400
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fc3 của protein giống kháng thể còn được gọi là CODV-Fab-OL1a "hz20G6xhz7G3"

<400> 400

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

```
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230
```