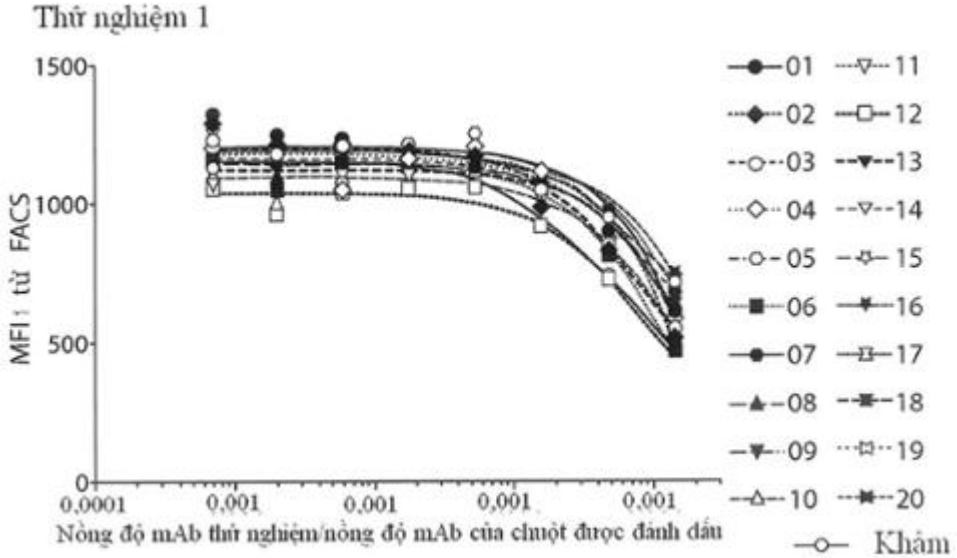
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0036121**
(51)[7] **C07K 16/28**; A61P 35/00
(13) **B**

(21) 1-2016-03885
(22) 13/03/2015
(86) PCT/US2015/020474 13/03/2015
(87) WO 2015/138920 17/09/2015
(30) 61/953,536 14/03/2014 US; 62/059,690 03/10/2014 US; 62/094,889 19/12/2014 US
(45) 26/06/2023 423
(43) 27/02/2017 347A
(73) 1. NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
2. IMMUTEP S.A.S. (FR)
Parc Club Orsay, 2 Rue Jean Rostand, F-91893 Orsay, France
(72) TRIEBEL, Frederic (FR); BRIGNONE, Chrystelle (FR); BLATTLER, Walter A. (US); MATARAZA, Jennifer Marie (US); SABATOS-PEYTON, Catherine Anne (US); CHANG, Hwai Wen (US); FREY, Gerhard Johann (DE).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) PHÂN TỬ KHÁNG THỂ ĐƯỢC PHÂN LẬP CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI GEN HOẠT HÓA TẾ BÀO LYMPHO CỦA NGƯỜI (LAG-3), DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế bộc lộ phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với gen hoạt hóa tế bào lympho (LAG-3). Các phân tử kháng thể kháng LAG-3 này có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn ung thư hoặc nhiễm trùng. Sáng chế cũng bộc lộ dược phẩm chứa các phân tử kháng thể này, phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể này, vectơ biểu hiện, tế bào chủ, phương pháp sản xuất các phân tử kháng thể này và phương pháp phát hiện LAG-3.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế ít nhất một phần đề cập đến phân tử kháng thể được phân lập có khả năng gắn kết với protein của gen hoạt hóa tế bào lympho của người (LAG-3), và dược phẩm chứa chúng, để điều trị các rối loạn, chẳng hạn như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gen hoạt hóa tế bào lympho-3 (lymphocyte activation gene-3), hoặc LAG-3 (cũng được biết là CD223), là thành viên của họ gen trội globulin miễn dịch, và được biểu hiện trên các tế bào T được hoạt hóa (Huard *et al.* (1994) *Immunogenetics* 39:213), tế bào NK (Triebel *et al.* (1990) *J. Exp. Med.* 171:1393-1405), tế bào T điều hòa (Huang *et al.* (2004) *Immunity* 21:503-513; Camisaschi *et al.* (2010) *J Immunol.* 184:6545-6551; Gagliani *et al.* (2013) *Nat Med* 19:739-746), và các tế bào đuôi gai plasmacytoid (DCs) (Workman *et al.* (2009) *J Immunol* 182:1885-1891). LAG-3 là protein màng mã hóa bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể 12, và về mặt cấu trúc và mặt di truyền liên quan đến CD4.

Tương tự với CD4, LAG-3 có thể tương tác với các phân tử MHC lớp II trên bề mặt tế bào (Baixeras *et al.* (1992) *J. Exp. Med.* 176:327-337; Huard *et al.* (1996) *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186). Được đề xuất rằng gắn kết trực tiếp của LAG-3 với MHC lớp II đóng vai trò trong việc giảm điều hòa kích thích phụ thuộc kháng nguyên của các tế bào lympho T $CD4^+$ (Huard *et al.* (1994) *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221) và phong bế LAG-3 cũng được thể hiện để phục hồi năng lực các tế bào lympho $CD8^+$ ở cả khối u hoặc tự kháng nguyên (Gross *et al.* (2007) *J Clin Invest.* 117:3383-3392) và mẫu virut (Blackburn *et al.* (2009) *Nat. Immunol.* 10:29-37). Ngoài ra, vùng nội bào của LAG-3 có thể tương tác với LAP (protein được kết hợp LAG-3), là phân tử truyền tín hiệu tham gia vào giảm điều hòa của con đường hoạt hóa CD3/TCR (Iouzalen *et al.* (2001) *Eur. J. Immunol.* 31:2885-2891). Ngoài ra, các tế bào T điều hòa $CD4^+CD25^+$ (T_{reg}) được thể hiện để biểu hiện LAG-3 khi hoạt hóa, góp phần vào hoạt tính ức chế của các tế bào T_{reg} (Huang, C. *et al.* (2004) *Immunity* 21:503-513). LAG-3 cũng có thể điều hòa âm tính cân bằng nội môi tế bào T bằng các tế bào T_{reg} theo cả cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc tế bào T (Workman, C. J. and Vignali, D. A. (2005) *J. Immunol.* 174:688-695).

Do tầm quan trọng của LAG-3 trong giảm điều hòa đáp ứng miễn dịch, điều cần thiết cho sự phát triển các chất mới mà điều hòa hoạt tính của nó để hoạt hóa hệ miễn dịch. Các chất này có thể được sử dụng, ví dụ, đối với liệu pháp miễn dịch ung thư và điều trị các tình trạng khác, chẳng hạn như nhiễm trùng mạn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được làm như của người) được bộc lộ ở đây gắn kết với Gen hoạt hóa tế bào lympho-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) (LAG-3) có ái lực và tính đặc hiệu cao. Theo một phương án, các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm tổ hợp mới các vùng khung (ví dụ, FW1, FW2, FW3 và/hoặc FW4), ví dụ, các tổ hợp mới gồm các vùng khung trên chuỗi nặng và/hoặc các vùng khung trên chuỗi nhẹ. Sáng chế cũng đề xuất các phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể, vectơ biểu hiện, tế bào chủ và các phương pháp tạo phân tử kháng thể. Sáng chế cũng đề xuất liên hợp miễn dịch, phân tử đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu và dược phẩm chứa phân tử kháng thể. Sáng chế cũng bộc lộ ở đây phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng (riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất khác hoặc phương thức trị liệu khác) để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn ung thư (ví dụ, các khối u mô rắn hoặc mô mềm), cũng như các bệnh nhiễm trùng. Do đó,các chế phẩm và phương pháp phát hiện LAG-3, cũng như các phương pháp để điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm ung thư và/hoặc các bệnh nhiễm trùng sử dụng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được bộc lộ ở đây.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được phân lập hoặc tái tổ hợp) có một hoặc nhiều trong số các đặc tính sau:

(i) gắn kết với LAG-3, ví dụ, LAG-3 của người, có ái lực cao, ví dụ, có hằng số ái lực ít nhất là khoảng 10^7 M^{-1}, thông thường là khoảng 10^8 M^{-1}, và thông thường hơn nữa là, khoảng 10^9 M^{-1} đến 10^{10} M^{-1} hoặc mạnh hơn;

(ii) gắn kết với LAG-3, ví dụ, chuyển nạp LAG-3-CHO, có K_D thấp hơn: 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, ví dụ, 1 đến 3nM (ví dụ, khoảng 1,92nM hoặc khoảng 2,3nM);

(iii) về cơ bản là không gắn kết với CD4;

(iv) ức chế gắn kết của LAG-3 với phân tử tương hợp mô chính (MHC) lớp II, ví dụ, thể hiện IC_{50} là khoảng 1 đến 20nM, 5 đến 15nM, ví dụ, 5,5nM;

(v) gắn kết với miền D1 của LAG-3 (ví dụ, LAG-3 của người), ví dụ, gắn kết với miền D1, nhưng không gắn kết với vùng xoắn lớn của miền D1;

(vi) điều hòa (ví dụ, kích thích, tăng cường, hoặc phục hồi) đáp ứng miễn dịch, ví dụ, phản ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên hoặc phản ứng chống khối u;

(vii) gắn kết đặc hiệu với epitop trên LAG-3, ví dụ, cùng epitop hoặc epitop tương tự là epitop được nhận biết bởi kháng thể đơn dòng của chuột BAP050 hoặc kháng thể BAP050-chi dạng khảm;

(viii) gắn kết với epitop khác trên LAG-3 ngoài epitop được nhận biết bởi kháng thể kháng thể BMS-986016;

(ix) thể hiện ái lực hoặc tính đặc hiệu gắn kết hoặc cả hai giống hoặc tương tự, như kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J.

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

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

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

(xiii) ức chế, ví dụ, ức chế cạnh tranh, gắn kết phân tử kháng thể thứ hai với LAG-3, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06,

BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J;

(xiv) gắn kết cùng epitop hoặc epitop gối nhau với phân tử kháng thể thứ hai với LAG-3, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J;

(xv) cạnh tranh gắn kết, và/hoặc gắn kết cùng epitop, với phân tử kháng thể thứ hai với LAG-3, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore, phương pháp FACS, hoặc cả hai, trong đó phân tử kháng thể thứ hai là phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-

Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J;

(xvi) có một hoặc nhiều đặc tính sinh học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J;

(xvii) có một hoặc nhiều đặc tính dược động học của phân tử kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, phân tử kháng thể được chọn từ, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc

(xviii) ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của LAG-3, ví dụ, tạo thành một hoặc nhiều trong số: tăng kích thích phụ thuộc kháng nguyên của các tế bào lympho T $CD4^+$; tăng tăng sinh tế bào T; tăng biểu hiện của kháng nguyên hoạt hóa, ví dụ, CD25; tăng biểu

hiện của xytokin, ví dụ, interferon-gamma (IFN-γ), interleukin-2 (IL-2), hoặc interleukin-4 (IL-4); tăng biểu hiện hóa vận động, ví dụ, CCL3, CCL4, hoặc CCL5; giảm hoạt tính ức chế của các tế bào T_{reg}; tăng cân bằng nội môi tế bào T; tăng tế bào lympho xâm nhập khối u; hoặc giảm trốn miễn dịch bởi các tế bào ung thư.

Như được mô tả ở đây, "huBAP050(Ser)" dùng để chỉ phân tử kháng thể BAP050 được làm như của người, ví dụ, phân tử kháng thể bất kỳ trong số phân tử kháng thể BAP050 được làm như của người được mô tả ở đây, ví dụ, như được mô tả trong Bảng 1, mà có sự thế Xys thành Ser ở vị trí 84 của vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3). Theo một số phương án, phân tử kháng thể huBAP050(Ser) được chọn từ BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết với LAG-3 có ái lực cao, ví dụ, có hằng số cân bằng phân ly (K_D) mà là giống, hoặc ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% cao hơn hoặc thấp hơn K_D của chuột hoặc phân tử kháng thể kháng-LAG-3 dạng khảm, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 của chuột hoặc dạng khảm được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết với LAG-3, ví dụ, chuyển nạp LAG-3-CHO, có K_D thấp hơn: 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, ví dụ, 1 đến 3nM (ví dụ, khoảng 1,92nM hoặc khoảng 2,3nM).

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 giảm một hoặc nhiều hoạt tính có liên quan đến LAG có IC_{50} (nồng độ ở ức chế 50%) là giống, cao hơn hoặc thấp hơn, ví dụ, cao hơn hoặc thấp hơn ít nhất là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90%, so với IC_{50} của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 của chuột hoặc dạng khảm, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 của chuột hoặc dạng khảm được mô tả ở

đây. Theo một số phương án, hoạt tính có liên quan đến LAG-3 là gắn kết của phân tử MHC lớp II với LAG-3. Theo một số phương án, hoạt tính có liên quan đến LAG-3 là gắn kết của L-SECtin với LAG-3. Theo một phương án, kháng thể kháng-LAG-3 có IC_{50} là khoảng 1 đến 20nM, 5 đến 15nM, 5,5nM (ví dụ, được phát hiện bởi ức chế của gắn kết MHC lớp II hoặc L-SECtin).

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là phân tử kháng thể được làm như của người có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop tế bào T là 800 đến 1200, 850 đến 1150, 900 đến 1100, 950 đến 1050, hoặc điểm rủi ro như được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, vùng biến đổi hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba hoặc bốn vùng biến đổi từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03,

BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu. Theo một phương án, phân tử kháng thể chứa phần tử thế (ví dụ, thế Xys thành Ser ở vị trí 84) trong vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) (ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một hoặc hai vùng biến đổi chuỗi nặng từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một hoặc hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bằng trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa của người. Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nhẹ chứa trình tự amin được thể hiện trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG4, ví dụ, IgG4 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự amin được thể hiện trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn). Theo một phương án, vùng cố định là IgG4 được gây đột biến, ví dụ, IgG4 của người được gây đột biến (ví dụ, có đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, đột biến S228P). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng cố định trên chuỗi nặng đối với IgG1, ví dụ, IgG1 của người, và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa của người, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự amin được chỉ ra trong Bảng 3, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, thế Asn thành Ala). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 265 theo cách đánh số EU, phần tử thế ở vị trí 329 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, thế Asp thành Ala ở vị trí 265 theo cách đánh số EU và/hoặc thế Pro thành Ala ở vị trí 329 theo cách đánh số EU). Theo một phương án, IgG1 của người chứa phần tử thế ở vị trí 234 theo cách đánh số EU, phần tử thế ở vị trí 235 theo cách đánh số EU, hoặc cả hai (ví dụ, thế Leu thành Ala ở vị trí 234 theo cách đánh số EU và/hoặc thế Leu thành Ala ở vị trí 235 theo cách đánh số EU).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền biến đổi chuỗi nặng và vùng cố định, miền biến đổi chuỗi nhẹ và vùng cố định, hoặc cả hai, chứa trình tự axit amin trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18,

BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3, tùy ý, chứa trình tự dẫn đầu từ chuỗi nặng, chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, như được thể hiện trong Bảng 4; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ cứu (CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, mất, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai hoặc ba CDR được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR (hoặc tất cả CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn sự thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, tương ứng với trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vùng quyết định bổ cứu (CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR (hoặc tất cả CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn sự thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, tương ứng với

axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR (hoặc tất cả các CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều của CDR (hoặc tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn sự thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, tương ứng với axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR (hoặc tất cả các CDR) từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, một hoặc nhiều CDR (hoặc tất cả các CDR) có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều hơn sự thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, tương ứng với trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa tất cả sáu CDR từ kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-

Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1, hoặc các CDR có liên quan mật thiết, ví dụ, các CDR mà tương đồng hoặc có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể bao gồm CDR bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR theo Kabat (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm ít nhất là một, hai hoặc ba CDR theo Kabat (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06,

BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR theo Kabat được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, giống ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình

tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể bao gồm CDR bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa tất cả sáu CDR theo Kabat (ví dụ, tất cả sáu CDR theo định nghĩa Kabat như được chỉ ra trong bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với tất cả sáu CDR theo Kabat *et al.* được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể chứa CDR bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba vòng siêu biến (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11,

BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, theo Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1); hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J,; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là

một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba vòng siêu biến theo Chothia được thể hiện trong Bảng 1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1; hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc ít nhất là các axit amin từ các vòng siêu biến này mà liên kết LAG-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu Chothia vòng siêu biến của Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa tất cả sáu vòng siêu biến (ví dụ, tất cả sáu vòng siêu biến theo định nghĩa Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1) của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser,

BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, hoặc các vòng siêu biến có liên quan mật thiết, ví dụ, vòng siêu biến mà tương đồng hoặc có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với tất cả sáu vòng siêu biến được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể chứa vòng siêu biến bất kỳ được mô tả ở đây.

Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba vòng siêu biến mà có cấu trúc tiêu chuẩn như vòng siêu biến tương ứng của được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, ví dụ, cấu trúc tiêu chuẩn như ít nhất là vòng 1 và/hoặc vòng 2 của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây. *Xem,* ví dụ, Chothia *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; Tomlinson et *al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798 đối với mô tả cấu trúc tiêu chuẩn vòng siêu biến. Các cấu trúc này có thể được xác định bằng cách đối chiếu các bảng được mô tả trong phần tham khảo.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm tổ hợp các CDR hoặc vòng siêu biến được xác định theo Kabat *et al.* và Chothia *et al.*

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11,

BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, theo định nghĩa Kabat và Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo định nghĩa Kabat và Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1); hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu; hoặc trình tự có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn) tương ứng với một, hai, hoặc ba CDR hoặc vòng siêu biến theo Kabat và/hoặc Chothia được thể hiện trong Bảng 1.

Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể chứa VH CDR1 theo Kabat *et al.* hoặc VH vòng siêu biến 1 theo Chothia *et al.*, hoặc tổ hợp của chúng, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, tổ hợp CDR theo Kabat và Chothia của VH CDR1 chứa trình tự axit amin GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 286), hoặc trình tự axit amin về cơ bản là tương đồng (ví dụ, có ít nhất là một biến đổi axit amin, nhưng không nhiều hơn hai, ba hoặc bốn biến đổi (ví dụ, thế, xóa, hoặc chèn, ví dụ, thay thế bảo toàn)). Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 còn có thể chứa, ví dụ, VH CDR 2-3 theo Kabat *et al.* và VL CDR 1-3 theo Kabat *et al.*, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Theo đó, theo một số phương án, các vùng khung được xác định dựa trên tổ hợp các CDR theo Kabat *et al.* và vòng siêu biến được xác định theo Chothia *et al.* Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể chứa VH FR1 được xác định dựa trên vòng siêu biến trên VH 1 theo Chothia *et al.* và VH FR2 được xác định dựa trên VH CDR 1-2 theo Kabat *et al.*, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 còn có thể chứa, ví dụ, VH FR 3-4 được xác định dựa trên VH CDR 2-3 theo Kabat *et al.* và VL FR 1-4 được xác định dựa trên VL CDR 1-3 theo Kabat *et al.*

Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể chứa tổ hợp bất kỳ của các CDR hoặc vòng siêu biến theo định nghĩa Kabat và Chothia. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai hoặc ba CDR từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, theo định nghĩa Kabat và Chothia (ví dụ, ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR theo định nghĩa Kabat và Chothia như được chỉ ra trong Bảng 1).

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

Theo một phương án, kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm:

(i) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 12.

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

(i) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 15.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 4. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 286.

Theo một phương án, khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (ví dụ, vùng này bao gồm ít nhất là FR1, FR2, FR3, và tùy ý là FR4) của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được chọn từ: (a) khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa ít nhất là 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, hoặc tốt hơn là 100% gốc axit amin từ khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người, ví dụ, gốc khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ từ kháng thể trưởng thành của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự liên ứng của người; (b) khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa từ 20% đến 80%, 40% đến 60%, 60% đến 90%, hoặc 70% đến 95% gốc axit amin từ khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người, ví dụ, gốc khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ từ kháng thể trưởng thành của người, trình tự dòng mầm của người, hoặc trình tự liên ứng của người; (c) khung không phải của người (ví dụ, khung loài gặm nhấm); hoặc (d) khung không phải của người được biến đổi, ví dụ, để loại bỏ yếu tố quyết định kháng nguyên hoặc gây độc tế bào, ví dụ, gây loại bỏ miễn dịch, hoặc một phần được làm giống như của người. Theo một phương án, vùng khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (cụ thể là FR1, FR2 và/hoặc FR3) chứa trình tự khung biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tương đồng ít nhất là 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% hoặc tương đồng với vùng khung của đoạn VL hoặc VH của gen dòng mầm của người.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi hoặc nhiều hơn sự thay đổi, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của

BAP050-chi-HC, ví dụ, trình tự axit amin của vùng FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được thể hiện ở các Fig. 9A-9B, hoặc SEQ ID NO: 20 hoặc 22. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có một hoặc nhiều trong số: E ở vị trí 1, V ở vị trí 2, A ở vị trí 9, V ở vị trí 11, A ở vị trí 16, S ở vị trí 17, L ở vị trí 18, R ở vị trí 19, V ở vị trí 20, V hoặc G ở vị trí 24, I ở vị trí 37, A hoặc S ở vị trí 40, R hoặc T ở vị trí 41, S ở vị trí 42, Q hoặc R ở vị trí 43, R ở vị trí 44, E ở vị trí 46, I hoặc L ở vị trí 48, V ở vị trí 68, V hoặc T ở vị trí 69, I ở vị trí 70, A ở vị trí 72, D ở vị trí 73, K ở vị trí 74, V hoặc I ở vị trí 76, Y ở vị trí 80, W ở vị trí 83, C hoặc S ở vị trí 84, S hoặc T ở vị trí 85, A ở vị trí 88, E hoặc S ở vị trí 89, V hoặc M ở vị trí 93, hoặc Y ở vị trí 95 của trình tự axit amin BAP050-chi-HC, ví dụ, trình tự axit amin của FR trong toàn bộ vùng biến đổi, ví dụ, được thể hiện trong các Fig. 9A-9B, hoặc SEQ ID NO: 20 hoặc 22. Theo một phương án, phân tử kháng thể chứa phần tử thế (ví dụ, thế Xys thành Ser ở vị trí 84) trong vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) (ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 2).

Cách khác, hoặc kết hợp với phần tử thế trên chuỗi nặng của BAP050-chi-HC được mô tả ở đây, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ có ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, mười, mười lăm, hai mươi hoặc nhiều hơn sự biến đổi axit amin, ví dụ, thế hoặc xóa axit amin, từ trình tự axit amin của BAP050-chi-LC, ví dụ, trình tự axit amin được thể hiện trong các Fig. 10A-10B, hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc 26. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền biến đổi chuỗi nặng có một hoặc nhiều trong số: E hoặc A ở vị trí 1, V ở vị trí 3, L ở vị trí 4, S ở vị trí 7, P ở vị trí 8, A hoặc L hoặc D ở vị trí 9, T hoặc F ở vị trí 10, Q ở vị trí 11, P ở vị trí 12, V hoặc L ở vị trí 13, T ở vị trí 14, V hoặc P ở vị trí 15, K ở vị trí 16, Q hoặc E ở vị trí 17, T hoặc P hoặc K ở vị trí 18, A ở vị trí 19, S ở vị trí 20, L ở vị trí 21, T ở vị trí 22, L ở vị trí 37, G ở vị trí 41, K hoặc Q ở vị trí 42, A hoặc S ở vị trí 43, P ở vị trí 44, R hoặc Q ở vị trí 45, L ở vị trí 46, I ở vị trí 58, P hoặc D ở vị trí 60, Y ở vị trí 67, E ở vị trí 70, F ở vị trí 71, T ở vị trí 72, F ở vị trí 73, N ở vị trí 76, S hoặc R ở vị trí 77, I ở vị trí 78, Q ở vị trí 79, A hoặc S hoặc P ở vị trí 80, D ở vị trí 81, A hoặc F ở vị trí 83, Y hoặc V ở vị trí 85, hoặc F ở vị trí 87 của trình tự axit amin của BAP050-chi-LC, ví dụ, trình tự axit amin được thể hiện trong các Fig. 10A-10B, hoặc SEQ ID NO: 24 hoặc 26.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung trên chuỗi nặng (ví dụ, axit amin VHFW hoặc trình tự nucleotit được

thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba, nhiều hơn sự thay thế, chèn, hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một phương án, phân tử kháng thể chứa phần tử thế (ví dụ, thế Xys thành Ser ở vị trí 84) trong vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) (ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 2).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung trên chuỗi nhẹ (ví dụ, trình tự axit amin VLFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, sự thay thế bảo toàn).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung trên chuỗi nặng (ví dụ, trình tự axit amin VHFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng; và một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung trên chuỗi nhẹ (ví dụ, trình tự axit amin VLFW được thể hiện trong Bảng 2, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit được thể hiện trong Bảng 2), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Dòng-F, hoặc BAP050-Dòng-G (ví dụ, SEQ ID NO: 187). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, hoặc BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Clone J (ví dụ, SEQ ID NO: 190). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 194). Theo một số

phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1 (VHFW1) của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 196). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1 (VHFW1) có trình tự, hoặc được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 2 (VHFW2) hoặc BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 198). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser, hoặc BAP050-Dòng-I (ví dụ, SEQ ID NO: 202). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum14-Ser, hoặc BAP050-hum15-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 206). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 2 (VHFW2) của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 208). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 2 (VHFW2) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19, hoặc BAP050-hum20 (ví dụ, SEQ ID NO: 210). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng

khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 212). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 217). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 219). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 4 (VHFW4) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, hoặc BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 221). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 4 (VHFW4) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum04, BAP050-hum07, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 226). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser, hoặc BAP050-hum14-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 230). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum05 hoặc BAP050-hum05-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 232). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum06, BAP050-hum20, BAP050-hum06-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 234). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum19, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser, của BAP050-hum19-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 236). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) của BAP050-hum18 hoặc BAP050-hum18-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 238). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1 (VLFW1) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum17-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 240). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP050-hum03, BAP050-hum06, BAP050-hum08, BAP050-hum10, BAP050-hum12, BAP050-hum14, BAP050-hum15,

BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 244). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP050-hum04 hoặc BAP050-hum04-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 246). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) của BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser, hoặc BAP050-hum11-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 248). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 2 (VLFW2) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum01, BAP050-hum03, BAP050-hum05, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-Dòng-F (ví dụ, SEQ ID NO: 252). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 255). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum04 hoặc BAP050-hum04-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 259). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser, hoặc BAP050-Dòng-I (ví dụ, SEQ ID NO: 261). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser, hoặc BAP050-hum18-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 265). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VLFW3) của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 267). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ

3 (VLFW3) của BAP050-hum20 hoặc BAP050-hum20-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 269). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 3 (VHLW3) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 4 (VLFW4) của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 271). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 4 (VLFW4) có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum18, BAP050-hum19 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). Theo

một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum14 hoặc BAP050-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2), và SEQ ID NO: 217 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 219 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Dòng-F, hoặc BAP050-Dòng-G (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Dòng-H, hoặc BAP050-Clone I (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum13-Ser hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum14-Ser hoặc BAP050-hum15-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể còn chứa vùng khung trên chuỗi nặng 4 của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 221). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%,

95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser, hoặc BAP050-Dòng-F (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser, hoặc BAP050-hum14-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum04 hoặc BAP050-hum04-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2), và SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum05 hoặc BAP050-hum05-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum06 hoặc BAP050-hum06-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser, hoặc BAP050-Dòng-I (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2), và SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, hoặc BAP050-hum15-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum18 hoặc BAP050-hum18-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID

NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum19 hoặc BAP050-hum19-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum20 hoặc BAP050-hum20-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). Theo một số phương án, phân tử kháng thể còn chứa vùng khung trên chuỗi nặng 4 của BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 271). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum01 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum01-Ser hoặc BAP050-Dòng-F (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser, hoặc BAP050-Dòng-F (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ

trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum02 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum02-Ser hoặc BAP050-Dòng-G (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum02, BAP050-hum02-Ser, hoặc BAP050-Dòng-G (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum03-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum03 (ví dụ, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum04 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum04-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum04 (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2), và SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng

khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum05 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) hoặc BAP050-hum05-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum05 hoặc BAP050-hum05-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum06-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum06 (ví dụ, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum07 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum07-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum07 (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2), và

SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum08 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum08-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum08 (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum09 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc BAP050-hum09-Ser hoặc BAP050-Dòng-H (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum09, BAP050-hum09-Ser, hoặc BAP050-Dòng-H (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum10 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum10-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202

(VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum10 (ví dụ, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum11 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc BAP050-hum11-Ser, hoặc BAP050-Dòng-I (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum11, BAP050-hum11-Ser, hoặc BAP050-Dòng-I (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2), và SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum12 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) hoặc BAP050-hum12-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum12 hoặc BAP050-hum12-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum13 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO:

198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum13-Ser hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum13, BAP050-hum13-Ser, hoặc BAP050-Dòng-J (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum14 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum14-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum14 (ví dụ, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum15-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum15 (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2), và SEQ ID NO: 217 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum16 (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 219 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum17 (ví dụ, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), và SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum18 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum18-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum18 (ví dụ, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum19 (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc vùng khung trên chuỗi nặng 1-3

của BAP050-hum18-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum19 (ví dụ, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng 1-3 của BAP050-hum20 (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), hoặc BAP050-hum20-Ser (ví dụ, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), và SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); và vùng khung trên chuỗi nhẹ 1-3 của BAP050-hum20 (ví dụ, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), và SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự, được mã hóa bởi trình tự, về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa vùng khung trên chuỗi nặng có tổ hợp gồm các vùng khung FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong Fig. 4 hoặc 6. Theo phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nhẹ có tổ hợp gồm các vùng khung FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong Fig. 4 hoặc 6. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể chứa vùng khung trên chuỗi nặng có tổ hợp gồm các vùng khung FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong Fig. 4 hoặc 6, và vùng khung trên chuỗi nhẹ có tổ hợp gồm các vùng khung FW1, FW2 và FW3 như được thể hiện trong Fig. 4 hoặc 6.

Theo một phương án, miền biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa trình tự axit amin về cơ bản là tương đồng với axit amin được bộc lộ ở đây, ví dụ, tương đồng ít nhất là 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn so với vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01,

BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc khác ít nhất là 1 hoặc 5 gốc, nhưng ít hơn 40, 30, 20, hoặc 10 gốc, từ vùng biến đổi của kháng thể được mô tả ở đây.

Theo một phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, hoặc cả hai, của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được mô tả ở đây hoặc axit nucleic mà lai với trình tự axit nucleic được mô tả ở đây (ví dụ, trình tự axit nucleic cụ thể mã hóa trình tự axit amin được mô tả ở đây, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1 và 2) hoặc bổ thể của nó, ví dụ, trong độ nghiêm ngặt thấp, độ nghiêm ngặt trung bình, hoặc độ nghiêm ngặt cao, hoặc điều kiện lai khác được mô tả ở đây.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, hoặc bốn vùng gắn kết kháng nguyên, ví dụ, vùng biến đổi, có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc trình tự khác không nhiều hơn 1, 2, 5, 10, hoặc 15 gốc axit amin so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa miền VH và/hoặc VL được mã hóa bằng axit nucleic có trình tự nucleotit như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là giống (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 70%, 75%, 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc trình tự mà khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác, phân tử

kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR từ vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như được chỉ ra trong Bảng 1), hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một phương án, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR được xác định theo Kabat, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1. Theo phương án khác, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu CDR được xác định theo Chothia, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR và/hoặc vòng siêu biến từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba CDR từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15,

BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, và/hoặc có một, hai, ba hoặc nhiều hơn sự thay thế, chèn hoặc xóa, ví dụ, thay thế bảo toàn). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa tất cả sáu CDR và/hoặc vòng siêu biến được mô tả ở đây, ví dụ, được mô tả trong Bảng 1.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là kháng thể đầy đủ hoặc mảnh của nó (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, Fv, hoặc mảnh Fv trên chuỗi đơn (scFv)). Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể có tính đặc hiệu đơn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 cũng có thể là phân tử kháng thể được làm giống như của người, dạng khảm, của lạc đà, của cá mập hoặc được tạo ra *in vitro*. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 của nó là phân tử kháng thể được làm như của người. Các chuỗi nặng và nhẹ của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể là dài đầy đủ (ví dụ, kháng thể có thể bao gồm ít nhất là một, và tốt hơn là hai, chuỗi nặng hoàn toàn, và ít nhất là một, và tốt hơn là hai, chuỗi nhẹ đầy đủ) hoặc có thể bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên (ví dụ, Fab, $F(ab')_2$, Fv, mảnh Fv chuỗi đơn, kháng thể miền đơn, diabody (dAb), kháng thể hai hóa trị hoặc đặc hiệu kép hoặc mảnh của nó, hoặc biến thể miền đơn của nó, hoặc kháng thể lạc đà).

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là dạng phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với LAG-3 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai đối với PD-1, TIM-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với LAG-3 và PD-1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với LAG-3 và TIM-3. Theo phương án khác, phân tử kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với LAG-3 và CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5). Theo phương án khác, phân tử

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

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

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có vùng cố định trên chuỗi nặng (Fc) được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; cụ thể là, được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4, cụ thể hơn là, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, IgG2 hoặc IgG4 (ví dụ, IgG1, IgG2 hoặc IgG4 của người). Theo một phương án, vùng cố định trên chuỗi nặng là IgG1 của người hoặc IgG4 của người. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có vùng cố định trên chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, vùng cố định trên chuỗi nhẹ kiểu kappa hoặc lambda, tốt hơn là kappa (ví dụ, kappa của người). Theo một phương án, vùng cố định được biến đổi, ví dụ, đột biến, để biến đổi các đặc tính của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (ví dụ, để tăng hoặc giảm một trong số: gắn kết thụ thể Fc, glycosyl hóa kháng thể, số lượng gốc xystein, chức năng của tế bào hiệu ứng, hoặc chức năng bổ thể). Ví dụ, vùng cố định được đột biến các vị trí 296 (M thành Y), 298 (S thành T), 300 (T thành E), 477 (H thành K) và 478 (N thành F) để biến đổi gắn kết thụ thể Fc (ví dụ, các vị trí đột biến tương ứng với vị trí 132 (M thành Y), 134 (S thành T), 136 (T thành E), 313 (H thành K) và 314 (N thành F) nêu trong SEQ ID NO: 212 hoặc 214; hoặc các vị trí 135 (M thành Y), 137 (S

thành T), 139 (T thành E), 316 (H thành K) và 317 (N thành F) nêu trong SEQ ID NO: 215, 216, 217 hoặc 218). Theo phương án khác, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG4, ví dụ, IgG4 của người, đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa IgG4 của người được đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU (ví dụ, S thành P), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án khác nữa, vùng cố định trên chuỗi nặng của IgG1, ví dụ, IgG1 của người, được đột biến ở một hoặc nhiều trong số các vị trí 297 theo cách đánh số EU (ví dụ, N thành A), vị trí 265 theo cách đánh số EU (ví dụ, D thành A), vị trí 329 theo cách đánh số EU (ví dụ, P thành A), vị tí 234 theo cách đánh số EU (ví dụ, L thành A), hoặc vị trí 235 theo cách đánh số EU (ví dụ, L thành A), ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa IgG1 của người được đột biến đổi ở một hoặc nhiều trong số các vị trí nêu trên, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3; và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa, ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 3.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là phân tử kháng thể được làm như của người.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop tế bào T là thấp hơn 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, hoặc 800.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là phân tử kháng thể được làm như của người và có điểm rủi ro dựa trên phân tích epitop tế bào T là 800 đến 1200, 850 đến 1150, 900 đến 1100, 950 đến 1050, hoặc điểm rủi ro như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng mô tả phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều trình tự nucleotit mà mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, CDR, vòng siêu biến, và/hoặc vùng khung của các phân tử kháng thể kháng-LAG-3, như được mô tả ở đây. Theo phương án khác nhất định, trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể kháng-LAG-3 là codon được tối ưu hóa. Ví dụ, sáng chế bộc lộ axit nucleic thứ nhất và thứ hai mã hóa lần lượt vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 phân tử kháng thể được chọn từ một hoặc nhiều trong số, ví dụ, bất kỳ trong số của BAP050-

hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J, như được tổng kết trong Bảng 1, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng. Ví dụ, axit nucleic có thể chứa trình tự nucleotit như được chỉ ra trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc trình tự khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2.

Theo các phương án khác, phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng và vùng cố định trên chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu.

Theo các phương án khác, axit nucleic chứa trình tự nucleotit mà mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc vùng cố định trên chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của BAP050-Dòng-F, BAP050-Dòng-G, BAP050-Dòng-H, BAP050-Dòng-I, hoặc BAP050-Dòng-J; hoặc như được mô tả trong Bảng 1, hoặc được mã hóa bởi trình tự nucleotit trong Bảng 1; hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn) so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự đã nêu.

Trình tự nucleotit đã nêu mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng-LAG-3 và các vùng cố định có thể biểu hiện ở phân tử axit nucleic riêng biệt, hoặc ở cùng phân tử axit nucleic. Theo phương án khác nhất định, các phân tử axit nucleic chứa

trình tự nucleotit mã hóa trình tự dẫn đầu, ví dụ, trình tự dẫn đầu như được thể hiện trong Bảng 4, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng.

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

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

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

Theo một phương án, phân tử axit nucleic bao gồm trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể kháng-LAG-3 mà chứa phần tử thế (ví dụ, thế Xys thành Ser ở vị trí 84) trong vùng khung trên chuỗi nặng 3 (VHFW3) (ví dụ, như được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều vùng khung trên chuỗi nặng (ví dụ, bất kỳ trong số VHFW1 (loại a), VHFW1 (loại b), VHFW1 (loại c), VHFW1 (loại d),VHFW2 (loại a), VHFW2 (loại b), VHFW2 (loại c), VHFW2 (loại d), VHFW3 (loại a), VHFW3 (loại a'), VHFW3 (loại b), VHFW3 (loại c), hoặc VHFW4, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó, ví dụ, tổ hợp vùng khung như được mô tả ở đây) đối với bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19,

BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP049-Dòng-F, BAP049-Dòng-G, BAP049-Dòng-H, BAP049-Dòng-I, hoặc BAP049-Dòng-J, như được tổng kết trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng. Ví dụ, phân tử axit nucleic có thể chứa trình tự nucleotit như được chỉ ra trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc trình tự khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

Theo phương án khác, phân tử axit nucleic chứa một hoặc nhiều vùng khung trên chuỗi nhẹ (ví dụ, bất kỳ trong số VLFW1 (loại a), VLFW1 (loại b), VLFW1 (loại c), VLFW1 (loại d), VLFW1 (loại e), VLFW1 (loại f), VLFW2 (loại a), VLFW2 (loại b), VLFW2 (loại c), VLFW2 (loại d),VLFW3 (loại a), VLFW3 (loại b), VLFW3 (loại c), VLFW3 (loại d), VLFW3 (loại e), VLFW3 (loại f), VLFW3 (loại g), hoặc VLFW4, hoặc tổ hợp bất kỳ của nó, ví dụ, tổ hợp vùng khung như được mô tả ở đây) đối với bất kỳ trong số BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (ví dụ, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, hoặc BAP050-hum20-Ser), BAP049-Dòng-F, BAP049-Dòng-G, BAP049-Dòng-H, BAP049-Dòng-I, hoặc BAP049-Dòng-J, như được tổng kết trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng. Ví dụ, phân tử axit nucleic có thể chứa trình tự nucleotit như được chỉ ra trong Bảng 1 và 2, hoặc trình tự về cơ bản là tương đồng (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc nhiều hơn, hoặc trình tự khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với trình tự được thể hiện trong Bảng 1 và 2).

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

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ các tế bào chủ và vectơ chứa axit nucleic được mô tả ở đây. Axit nucleic có thể biểu hiện trong vectơ đơn hoặc các vectơ riêng biệt có trong cùng tế bào chủ hoặc tế bào chủ riêng biệt. Tế bào chủ có thể là tế bào nhân chuẩn, ví dụ, tế bào động vật có vú, tế bào côn trùng, tế bào nấm men, hoặc tế bào nhân sơ, ví dụ, *E. coli*. Ví dụ, tế bào động vật có vú có thể là thế bào được nuôi cấy hoặc dòng tế bào. Các tế bào động vật có vú điển hình bao gồm các dòng tế bào lympho (ví dụ, NSO), tế bào trứng của chuột hamstơ Trung Quốc (CHO), dòng tế bào Per C6 của người (ví dụ, các tế bào PER C6 từ Crucell), tế bào COS, noãn bào, và tế bào từ động vật chuyển gen, ví dụ, tế bào biểu mô tuyến vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế bộc lộ phương pháp tạo phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Phương pháp bao gồm: tạo kháng nguyên LAG-3 (ví dụ, kháng nguyên chứa ít nhất là một phần của epitop LAG-3); thu phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với polypeptit LAG-3; và đánh giá nếu phân tử kháng thể gắn kết đặc hiệu với polypeptit LAG-3, hoặc đánh giá độ hiệu quả của phân tử kháng thể trong điều hòa, ví dụ, ức chế, hoạt tính của LAG-3. Phương pháp còn bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể, ví dụ, động vật là người hoặc không phải người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất, chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, mà bao gồm chất mang, tá dược và chất ổn định dược dụng, và ít nhất là một trong số phân tử kháng thể kháng-LAG3 được mô tả ở đây. Theo một phương án, chế phẩm, ví dụ, dược phẩm, bao gồm tổ hợp các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và một hoặc nhiều chất, ví dụ, chất điều trị bệnh hoặc phân tử kháng thể khác, như được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể được liên hợp với chất đánh dấu hoặc chất chỉ thị.

Phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây có thể ức chế, giảm hoặc trung hòa một hoặc nhiều hoạt tính của LAG-3. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 tạo

ra một hoặc nhiều trong số: tăng kích thích phụ thuộc kháng nguyên của tế bào lympho T $CD4^+$ hoặc tế bào lympho T $CD8^+$, tăng tăng sinh tế bào T; tăng biểu hiện của kháng nguyên hoạt hóa, ví dụ, CD25; tăng biểu hiện của xytokin, ví dụ, interferon-gamma (IFN-γ),interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), chemokin (C-C motif) phối tử 3 (CCL3), chemokine (môtip C-C) phối tử 4 (CCL4), hoặc chemokin (môtip C-C) phối tử 5 (CCL5); giảm hoạt tính ức chế của tế bào T_{reg}, tăng cân bằng nội môi tế bào T, tăng tế bào lympho xâm nhập khối u, hoặc giảm trốn miễn dịch bởi các tế bào ung thư. Do đó, có thể sử dụng các phân tử kháng thể này, riêng lẻ hoặc kết hợp, để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn trong đó tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng mong muốn.

Sử dụng phân tử kháng thể kháng-LAG-3

Theo đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều hòa đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây (ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng LAG-3), riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức, để điều hòa đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Theo một phương án, phân tử kháng thể khôi phục, tăng cường, kích thích hoặc tăng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Đối tượng có thể là động vật có vú, ví dụ, linh tưởng, tốt hơn là linh trưởng bậc cao, ví dụ, con người (ví dụ, bệnh nhân mắc, hoặc có nguy cơ mắc, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, đối tượng cần thiết tăng cường đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 khôi phục, tăng cường hoặc kích thích phản ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, ví dụ, sản xuất interleukin-2 (IL-2) hoặc interferon-gamma (IFN-γ) trong phản ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, ở đối tượng. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là phản ứng chống khối u. Theo một phương án, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ, mắc rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, ung thư hoặc rối loạn nhiễm trùng như được mô tả ở đây. Theo phương án nhất định, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, suy giảm miễn dịch. Ví dụ, đối tượng đang trải qua hoặc đã và đang trải qua điều trị bằng hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp xạ trị. Ngoài ra, hoặc kết hợp, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, suy giảm miễn dịch do nhiễm trùng

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị (ví dụ, một hoặc nhiều trong số giảm, ức chế hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh) ung thư hoặc u ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng LAG-3 được mô tả ở đây, ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng LAG-3, riêng

lẻ, ví dụ, liệu pháp đơn, hoặc kết hợp, ví dụ, với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng LAG-3 được dùng kết hợp với chất điều hòa phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích) hoặc chất điều hòa của phân tử ức chế (ví dụ, chất ức chế của chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch), ví dụ, như được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế hoặc chất hoạt hóa của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất điều hòa TIM-3 (ví dụ, chất hoạt hóa hoặc chất ức chế TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA4).

Theo phương án khác nhất định, ung thư được điều trị bằng phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp, bao gồm nhưng không giới hạn ở, khối u rắn, ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy), và tổn thương di căn của nó. Theo một phương án, ung thư là khối u rắn. Các ví dụ về khối u rắn bao gồm ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, sarcom và ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến), ở các hệ cơ quan khác nhau, chẳng hạn như các hệ cơ quan ảnh hưởng đến phổi, vú, bạch huyết, đường tiêu hóa hoặc đường ruột, đường sinh dục và tiết niệu (ví dụ, tế bào thận, tế bào chuyển tiếp, tế bào bàng quang), yết hầu, CNS (ví dụ, tế bào não, thần kinh hoặc thần kinh đệm), da (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố), đầu và cổ (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ (HNCC)), và tuyến tụy. Ví dụ, ung thư tế bào hắc tố, ung thư ruột, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, ví dụ, ung thư vú âm tính bộ ba), ung thư gan, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC có mô bệnh vảy và/hoặc không vảy) hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đầu hoặc cổ (ví dụ, Ung thư biểu mô tế bào vảy HPV+), ung thư ruột non và ung thư thực quản. Các ví dụ về ung thư máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy, bệnh bạch cầu lympho, hoặc bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL)), u lympho (ví dụ, u lympho Hogdkin (HL), u lympho không-Hogdkin (NHL), u lympho tế bào B khuếch tán lớn (DLBCL), u lympho tế bào T, hoặc u lympho tế bào phủ (MCL)), và u tủy, ví dụ, đa u tủy. Ung thư có thể ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung gian, hoặc giai đoạn muộn hoặc là ung thư di căn.

Theo một số phương án, ung thư được chọn từ ung thư đại trực tràng (ví dụ, CRC), ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn tiến triển (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn II-IV) hoặc ung thư tế bào hắc tố dương tính HLA-A2; ung thư tuyến tụy, ví dụ, ung thư tuyến tụy tiến triển; ung thư vú, ví dụ, ung thư vú di căn hoặc ung thư vú âm tính bộ ba; ung thư đầu và cổ (ví dụ, HNSCC); ung thư thực quản; ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng (ccRCC) hoặc ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC); ung thư phổi (ví dụ, NSCLC); ung thư cổ tử cung; ung thư bàng quang; hoặc u máung thư tế bào hắc tố, ví dụ, bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu lympho), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho Hogdkin (HL), u lympho không Hogdkin (NHL), u lympho tế bào B khuếch tán lớn (DLBCL), u lympho tế bào phủ (MCL), hoặc CLL, ví dụ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính tái phát hoặc dai dẳng).

Theo một phương án, ung thư là ung thư tế bào hắc tố tiến triển hoặc không thể loại bỏ mà không phản ứng với các liệu pháp khác. Theo các phương án khác, ung thư là ung thư tế bào hắc tố có đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 riêng lẻ (ví dụ, liệu pháp đơn), hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất thứ hai (ví dụ, chất ức chế BRAF). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với (ví dụ, trước hoặc sau phép điều trị hoặc đồng thời với) chất ức chế của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế TIM-3, chất ức chế CEACAM (ví dụ, CEACAM1 và/hoặc CEACAM5), hoặc chất ức chế CTLA4 (ví dụ, kháng thể kháng-CLA4, ví dụ, ipilimumab)) cùng hoặc không cùng chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib) để điều trị ung thư tế bào hắc tố. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1, để điều trị ung thư tế bào hắc tố như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ, ví dụ, liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với chất ức chế của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất ức chế TIM-3 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), chất ức chế CEACAM (ví dụ, CEACAM1 và/hoặc CEACAM5) (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-

CTLA4) để điều trị ung thư đầu và cổ (ví dụ, HNSCC). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1, để điều trị ung thư đầu và cổ như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ, ví dụ, như liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với chất ức chế hoặc chất hoạt hóa của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất điều hòa TIM-3 (ví dụ, chất hoạt hóa hoặc chất ức chế TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), chất ức chế CEACAM (ví dụ, CEACAM1 và/hoặc CEACAM5) (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA4) để điều trị ung thư phổi (ví dụ, NSCLC). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1, để điều trị ung thư phổi (ví dụ, NSCLC) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ, ví dụ, như liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với chất ức chế của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất ức chế TIM-3 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), chất ức chế CEACAM (ví dụ, CEACAM1 và/hoặc CEACAM5) (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA4) để điều trị ung thư dạ dày. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1, để điều trị ung thư dạ dày như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ, ví dụ, như liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với chất ức chế của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất ức chế TIM-3 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), chất ức chế CEACAM (ví dụ, CEACAM1 và/hoặc CEACAM5) (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA4) để điều trị u lympho (ví dụ, u lympho Hogdkin (HL), u lympho không

Hogdkin (NHL), u lympho tế bào B khuếch tán lớn (DLBCL), u lympho tế bào phủ (MCL), hoặc CLL, ví dụ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính tái phát hoặc dai dẳng). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1, để điều trị u lympho như được mô tả ở đây.

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng, riêng lẻ hoặc kết hợp with chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1) hoặc chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), để điều trị cho đối tượng có, hoặc được xác định là có, u mà có một hoặc nhiều mức độ hoặc biểu hiện PD-L1 cao, hoặc mắc tế bào lympho xâm nhập khối u (TIL)+ (ví dụ, là có số lượng TIL tăng), hoặc cả hai. Theo phương án nhất định, đối tượng là, hoặc được xác định là có, u mà có mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và là TIL+. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên có khối u mà có một hoặc nhiều mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao, hoặc là TIL+, hoặc cả hai. Theo phương án nhất định, các phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm xác định đối tượng dựa trên có khối u mà có mức độ hoặc sự biểu hiện PD-L1 cao và như là TIL+. Theo một số phương án, khối u là TIL+ dương tính với CD8 và IFNγ. Theo một số phương án, đối tượng mắc, hoặc được xác định làm mắc, phần trăm tế bào cao mà dương tính với một, hai hoặc nhiều trong số PD-L1, CD8, và/hoặc IFNγ. Theo phương án nhất định, đối tượng có hoặc được xác định là có phần trăm tế bào cao dương tính với tất cả PD-L1, CD8, và IFNγ.

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

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

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

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh nhiễm trùng ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức. Các kháng thể theo sáng chế được ưu tiên để sử dụng ở phương pháp mắc dù các kháng thể kháng -LAG-3, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, thay vì có thể được sử dụng (hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây).

Theo một phương án, bệnh nhiễm trùng là viêm gan (ví dụ, nhiễm trùng viêm gan B). Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng nguyên hoặc vắc-xin viêm gan B, và tùy ý kết hợp với tá dược chứa nhôm.

Theo phương án khác, bệnh nhiễm trùng là cúm. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng nguyên hoặc vắc-xin cúm.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng: (i) kháng nguyên; và (ii) phân tử kháng thể kháng LAG-3, để tăng cường đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên ở đối tượng. Kháng nguyên có thể là, ví dụ, kháng nguyên khối u, kháng nguyên virut, kháng nguyên vi khuẩn hoặc kháng nguyên từ mầm bệnh.

Phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp, có thể được dùng cho đối tượng theo đường hệ thống (ví dụ, qua đường miệng, đường ngoài tiêu hóa, đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trực tràng, đường cơ, đường bụng, qua đường mũi, qua da, hoặc bằng cách hít hoặc đặt trong khoang), tại chỗ, hoặc bằng cách dùng qua màng nhầy, chẳng hạn như mũi, họng và ống phế quản.

Liều lượng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Theo phương án nhất định,

phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, dưới da hoặc tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 10mg/kg, hoặc khoảng 1mg/kg, 3mg/kg, hoặc 10mg/kg. Lịch dùng liều có thể biến đổi từ ví dụ, một tuần một lần đến 2, 3, hoặc 4 tuần 1 lần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg mỗi tuần còn lại. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng (ví dụ, đường tĩnh mạch) ở liều khoảng từ 3 đến 800mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ ở liều từ khoảng 20 đến 800mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng ở liều từ khoảng 3 đến 240mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, hoặc 240mg, khi nó được kết hợp với chất thứ hai hoặc phương thức điều trị thứ hai, ví dụ, chất thứ hai hoặc phương thức điều trị thứ hai được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng 2 tuần 1 lần (ví dụ, trong các tuần 1, 3, 5, 7) trong chu kỳ 8 tuần, ví dụ, lên đến 96 tuần.

Phân tử kháng thể được mô tả ở đây được ưu tiên để sử dụng trong các phương pháp được mô tả ở đây, mặc dù thay vì các kháng thể kháng-LAG-3 khác có thể được sử dụng, hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 theo sáng chế.

Các liệu pháp kết hợp

Các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác hoặc phương thức điều trị khác. Theo một phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, kết hợp với chất hoặc quy trình điều trị hoặc phương thức điều trị khác, lượng hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và chất hoặc phương thức hoặc quy tình điều trị khác có thể được dùng đồng thời hoặc liên tiếp theo thứ tự bất kỳ. Có thể sử dụng chế phẩm kết hợp và trình tự bất kỳ của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và các chất điều trị , quy trình hoặc phương thức khác (ví dụ, như được mô tả ở đây). Phân tử kháng thể và/hoặc chất, quy tình hoặc phương thức trị bệnh khác có thể được dùng trong suốt thời gian rối loạn hoạt động, hoặc trong suốt thời gian thuyên giảm hoặc bệnh có hoạt tính giảm. Phân tử kháng thể có thể được dùng trước điều trị khác, cùng với điều trị, sau điều trị, hoặc trong suốt thời gian thuyên giảm rối loạn.

Theo phương án nhất định, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể, hóa học trị liệu, phép điều trị chống ung thư khác (ví dụ, các phương pháp điều trị có mục đích chống ung thư, phương pháp gen, phương pháp virut, chuyển ghép tủy xương bằng liệu pháp ARN, liệu pháp nano, hoặc các dược chất hủy u), các chất gây độc tế bào, các phương pháp trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, xytokin hoặc phương pháp miễn dịch trên cơ sở tế bào), phương pháp phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ ngực) hoặc xạ trị, hoặc tổ hợp bất kỳ của các phương pháp trên. Phương pháp điều trị bổ sung có thể ở dạng tá dược hoặc phương pháp điều trị bổ trợ. Theo một số phương án, phép điều trị bệnh bổ sung là chất ức chế enzym (ví dụ, chất ức chế enzym phân tử nhỏ) hoặc chất ức chế di căn.

Các chất gây độc tế bào điển hình có thể được dùng kết hợp với. bao gồm chất chống vi ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống trao đổi, chất ức chế phân bào, chất tạo alkyl, chất chống u bướu, vinca alkaloit, tác nhân xen vào giữa, các chất có khả năng can thiệp vào con đường truyền tín hiệu, các chất thúc đẩy sự chết tế bào, các chất ức chế proteosom, và phóng xạ (ví dụ, chiếu xạ một phần hoặc toàn bộ cơ thể (ví dụ, chiếu xạ gamma). Theo phương án khác, phép điều trị bổ sung là phẫu thuật hoặc xạ trị, hoặc sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, phép điều trị bổ sung có mục tiêu một hoặc nhiều trong số con đường PI3K/AKT/mTOR, chất ức chế HSP90, hoặc chất ức chế vi ống. Các phân tử kháng thể điển hình khác có thể được dùng kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế điểm kiểm soát (ví dụ, kháng-PD-1, kháng-PD-L1); kháng thể kích thích tế bào miễn dịch (ví dụ, kháng thể GITR hoặc CD137 chủ vận); các kháng thể chống ung thư (ví dụ, rituximab (Rituxan® hoặc MabThera®), trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbitux®), trong số các chất khác.

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

Các chế phẩm kết hợp không giới hạn và các cách sử dụng phân tử kháng thể kháng LAG-3 bao gồm dưới đây.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với được dùng kết hợp với chất điều hòa của phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất

chủ vận của phân tử đồng kích thích) hoặc chất điều hòa của phân tử ức chế (ví dụ, chất ức chế của chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch).

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

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

Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng kết hợp với chất ức chế của, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh kháng thế gắn kết với, PD-1, PD-L1, PD-L2 hoặc CTLA-4, để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được chọn từ: ung thư đại trực tràng (ví dụ, CRC); ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn tiến triển (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn II-IV) hoặc ung thư tế bào hắc tố dương tính HLA-A2; ung thư tuyến tụy, ví dụ, ung thư tuyến tụy tiến triển; ung thư vú, ví dụ, ung thư vú di căn hoặc ung thư vú âm tính bộ ba; ung thư đầu và cổ (ví dụ, HNSCC); ung thư thực quản; ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng (ccRCC) hoặc ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC); ung thư phổi (ví dụ, NSCLC); ung thư cổ tử cung; ung thư bàng quang; hoặc u máung thư tế bào hắc tố, ví dụ, bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu lympho), hoặc u lympho (ví dụ, u lympho Hogdkin (HL), u lympho không Hogdkin (NHL), u lympho tế bào B khuếch tán lớn

(DLBCL), u lympho tế bào phủ (MCL), hoặc CLL, ví dụ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính tái phát hoặc dai dẳng).

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3-1 được dùng kết hợp với (ví dụ, trước, cùng, hoặc sau) điều trị bằng kháng thể kháng-CTLA4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 (ví dụ, Nivolumab hoặc Pembrokizumab) hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-L1 hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 và kháng thể kháng TIM-3 (hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó). Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 và kháng thể kháng-PD-L1 (hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó). Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng-PD-L1 (hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó).

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

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-CEACAM (ví dụ, kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5) và phân tử kháng thể kháng-PD-1. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-CEACAM (ví dụ, kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5) và phân tử kháng thể kháng-TIM-3. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-CEACAM (ví dụ, kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5) và phân tử kháng thể kháng-PD-L1. Chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây có thể được dùng riêng biệt, ví dụ, như các kháng thể riêng biệt

hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, hoặc được liên kết, ví dụ, như phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba. Theo một phương án, dùng kháng thể đặc hiệu kép bao gồm phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và một trong số: kháng thể kháng TIM-3, kháng thể kháng-CEACAM (ví dụ, kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5), kháng thể kháng-PD-L1, hoặc kháng thể kháng-PD-1, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Theo phương án khác nhất định, chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây được dùng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc u máung thư tế bào hắc tố). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-PD-L1 để điều trị khối u rắn.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với xytokin. Xytokin có thể được dùng dạng phân tử dung hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, hoặc dược phẩm riêng biệt. Theo một phương án, kháng thể kháng- LAG-3 được dùng kết hợp với một, hai, ba hoặc nhiều xytokin, ví dụ, dạng phân tử dung hợp hoặc dược phẩm riêng biệt. Theo một phương án, xytokin là interleukin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều IL-1, IL-2, IL-12, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với LAG-3), tính đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, PD-1, TIM-3, hoặc PD-L1), và tùy ý liên kết với miền interleukin (ví dụ, IL-12) ví dụ, IL-12 dài đầy đủ hoặc một phần của nó. Theo phương án khác nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và xytokin được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn).

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với vắc-xin, ví dụ, vắc-xin điều trị ung thư, hoặc các dạng khác của liệu pháp miễn dịch tế bào. Theo một phương án, vắc-xin trên cơ sở peptit, trên cơ sở ADN, trên cơ sở ARN, hoặc trên cơ sở kháng nguyên, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng. Theo nhiều phương án, vắc-xin chứa một hoặc nhiều peptit, axit nucleic (ví dụ, ADN hoặc ARN), kháng nguyên, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng. Theo phương án khác nhất định, vắc-xin ung thư chứa tá dược (ví dụ, nhôm phosphat hoặc nhôm hydroxit). Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phương pháp gồm phẫu thuật loại bỏ khối u, hóa trị liệu, hoặc liệu pháp chống ung thư khác và mục

tiêu chính và chủ yếu là các tổn thương di căn, ví dụ, di căn trong tủy xương hoặc hạch bạch huyết.

Theo một phương án, ung thư là ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn tiến triển (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn II-IV) hoặc ung thư tế bào hắc tố dương tính HLA-A2. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với peptit kháng nguyên khối u, ví dụ, một hoặc nhiều peptit HLA-A2, và tùy ý kết hợp với tá dược, ví dụ, Montanide™. Các peptit khối u điển hình có thể được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm một hoặc nhiều trong số Tyrosinase.A2, MAGE-C2.A2, NY-ESO-1b.A2, MAGE-4.A2, MAGE-3.A2, MAGE-1.A2, NA17.A2 (GnTV), và MAGE-10.A2.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư tuyến tụy, ví dụ, ung thư tuyến tụy tiến triển. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể có thể được dùng kết hợp với chất hóa trị bệnh, ví dụ, gemcitabin.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư vú, ví dụ, ung thư vú di căn hoặc ung thư vú âm tính bộ ba. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể có thể được dùng kết hợp với chất hóa trị bệnh, ví dụ, paclitaxel.

Theo phương án khác, ung thư là ung thư biểu mô tế bào thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC) hoặc tiến triển (ví dụ, giai đoạn IV).

Theo phương án khác, ung thư là ung thư đầu hoặc cổ, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy HPV+.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng nguyên. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được kết hợp với kháng nguyên viêm gan B (ví dụ, Engerix B). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng nguyên cúm.

Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng riêng lẻ ở dạng không liên hợp, hoặc có thể được liên kết với cơ chất, ví dụ, chất hoặc gốc gây độc tế bào (ví dụ, dược chất trị bệnh; hợp chất phát bức xạ; phân tử có gốc thực vật, nấm, hoặc vi khuẩn; hoặc protein sinh học (ví dụ, độc tố protein) hoặc hạt (ví dụ, hạt virut tái tổ hợp, ví dụ, qua protein phủ vi virut). Ví dụ, kháng thể có thể được gắn với isotop có hạt tính phóng xạ chẳng hạn như bức xạ α-, β-, hoặc γ, hoặc bức xạ β-và γ.

Các liệu pháp kết hợp bổ sung

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

Theo các phương án khác, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số các chất được liệt kê trong Bảng 7. Theo một phương án, ung thư được chọn từ ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (ví dụ, NSCLC có mô bệnh vảy hoặc không vảy, hoặc ung thư biểu mô tuyến NSCLC), hoặc được bộc lộ trong công bố được liệt kê trong bảng 7. Theo một số phương án, chất trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số: 1) chất ức chế protein kinaza C (PKC); 2) chất ức chế protein sốc nhiệt 90 (HSP90); 3) chất ức chế của phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và/hoặc đích rapamyxin (mTOR); 4) chất ức chế sắc tố tế bào P450 (ví dụ, chất ức chế CYP17 hoặc chất ức chế 17alpha-Hydroxylaza/C17-20 Lyaza); 5) chất tạo chelat sắt; 6) chất ức chế aromataza; 7) chất ức chế p53, ví dụ, chất ức chế tương tác p53/Mdm2; 8) chất cảm ứng gây chết theo chương trình; 9) chất ức chế sự hình thành mạch; 10) chất ức chế

aldosteron synthaza; 11) chất ức chế thụ thể làm trơn (SMO); 12) chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR); 13) chất ức chế truyền tín hiệu Wnt; 14) chất ức chế CDK4/6; 15) chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGFR2)/thụ thể nhân tố tăng trưởng nguyên bào sợi 4 (FGFR4); 16) chất ức chế yếu tố kích thích cụm khuẩn đại thực bào (M-CSF); 17) chất ức chế một hoặc nhiều trong số c-KIT, histamin releaza, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC; 18) chất ức chế một hoặc nhiều trong số VEGFR-2 (ví dụ, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT hoặc Raf kinaza C; 19) chất chủ vận somatostatin và/hoặc chất ức chế giải phóng hoocmon tăng trưởng; 20) chất ức chế u lympho thoái biến kinaza (ALK); 21) chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng tương tự insulin 1 (IGF-1R); 22) chất ức chế P-Glycoprotein 1; 23) chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR); 24) chất ức chế BCR-ABL kinaza; 25) chất ức chế FGFR; 26) chất ức chế CYP11B2; 27) chất ức chế HDM2, ví dụ, chất ức chế tương tác HDM2-p53; 28) chất ức chế tyrosin kinaza; 29) chất ức chế c-MET; 30) chất ức chế JAK; 31) chất ức chế DAC; 32) chất ức chế 11β-hydroxylaza; 33) chất ức chế IAP; 34) chất ức chế PIM kinaza; 35) chất ức chế Porcupin; 36) chất ức chế BRAF, ví dụ, BRAF V600E hoặc BRAF kiểu dại; 37) chất ức chế HER3; 38) chất ức chế MEK; hoặc 39) chất ức chế lipit kinaza, ví dụ, như được mô tả ở đây và trong Bảng 7.

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

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

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

Theo nhiều phương án, chất trị bệnh thứ hai được dùng ở liều trị bệnh hoặc liều trị bệnh thấp hơn. Theo phương án khác nhất định, nồng độ của chất trị bệnh thứ hai được yêu cầu để đạt được sự ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi chất trị bệnh thứ hai được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 so với khi chất trị bệnh thứ hai được dùng riêng lẻ. Theo phương án khác nhất định, nồng độ của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được yêu cầu để đạt được ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi

phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất trị bệnh thứ hai so với khi phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ. Theo phương án khác nhất định, trong liệu pháp kết hợp, nồng độ của chất trị bệnh thứ hai được yêu cầu để đạt được ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, thấp hơn liều trị bệnh của chất trị bệnh thứ hai như liệu pháp đơn, ví dụ, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90%. Theo phương án khác nhất định, trong liệu pháp kết hợp, nồng độ của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được yêu cầu để đạt được ức chế, ví dụ, ức chế tăng trưởng, thấp hơn liều trị bệnh của của phân tử kháng thể kháng-PD-1 như liệu pháp đơn, ví dụ, thấp hơn 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90%.

Sự phát hiện

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp phát hiện sự có mặt của LAG-3 trong mẫu, ví dụ, *in vitro* hoặc *in vivo* (ví dụ, mẫu sinh học, ví dụ, huyết thanh, tinh dịch hoặc nước tiểu, hoặc sinh thiết mô, ví dụ, từ tổn thương tăng sinh cao hoặc tổn thương ung thư). Phương pháp đối tượng có thể được sử dụng để đánh giá (ví dụ, điều trị kiểm soát hoặc tiến triển của, chẩn đoán và/hoặc giai đoạn rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, rối loạn tăng sinh cao hoặc rối loạn ung thư ở đối tượng). Phương pháp bao gồm: (i) cho mẫu tiếp xúc với (và tùy ý kham khảo, ví dụ, mẫu đối chứng), hoặc cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, trong điều kiện cho phép tương tác để dẫn đến, và (ii) phát hiện sự hình thành của phức giữa phân tử kháng thể, và mẫu (và tùy ý, kham thảo, ví dụ, mẫu đối chứng). Sự hình thành phức là dấu hiệu của sự có mặt LAG-3, và có thể chỉ ra tính phù hợp hoặc cần thiết cho điều trị được mô tả ở đây. Phương pháp có thể bao gồm hóa mô miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch, đo dòng tế bào (ví dụ,FACS), phân tử kháng thể được tạo phức bằng hạt từ tính, thử nghiệm ELISA, kỹ thuật PCR (ví dụ, RT-PCR).

Thông thường, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng trong phương pháp chẩn đoán *in vivo* và *in vitro* được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng chất dò để thuận tiện phát hiện chất gắn kết giới hạn hoặc không giới hạn. Các chất dò phù hợp bao gồm các enzym, nhóm giả, nguyên liệu huỳnh quang, nguyên liệu phát quang, nguyên liệu thuận từ (ví dụ, có hoạt tính cộng hưởng từ hạt nhân), và các nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ có hoạt tính sinh học.

Các phương án bổ sung đề xuất phương pháp điều trị ung thư, bao gồm: xác định ở đối tượng hoặc mẫu (ví dụ, mẫu đối tượng chứa tế bào ung thư và tùy ý chứa tế bào miễn dịch chẳng hạn như TIL) sự có mặt của một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, hoặc IFN-γ, qua đó đưa ra giá trị cho một, hai hoặc tất cả trong số PD-L1, CD8, và IFN-γ. Phương pháp còn bao gồm so sánh các giá trị PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ với giá trị tham chiếu, ví dụ, giá trị đối chứng. Nếu các giá trị PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ cao hơn giá trị tham chiếu, ví dụ, các giá trị đối chứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng-LAG-3 (ví dụ, kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây), riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, phân tử kháng thể kháng-PD-L1, hoặc cả hai, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, theo đó điều trị ung thư. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư được mô tả ở đây, chẳng hạn như ung thư phổi (vảy), ung thư phổi (ung thư tuyến), ung thư đầu và cổ, ung thư cổ tử cung (vảy), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào hắc tố, ung thư mũi họng, hoặc ung thư vú, ví dụ, ung thư vú TN, ví dụ, ung thư vú TM-TN. Theo một số phương án, ung thư là ung thư vú ER+ hoặc ung thư tuyến tụy.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư, bao gồm: kiểm tra mẫu (ví dụ, mẫu đối tượng chứa tế bào ung thư) về sự có mặt của PD-L1, theo đó xác định giá trị PD-L1, so sánh giá trị PD-L1 với giá trị đối chứng, và nếu giá trị PD-L1 cao hơn giá trị đối chứng, cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể kháng-LAG-3 (ví dụ, kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây), riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, phân tử kháng thể kháng-PD-L1, hoặc cả hai, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, theo đó điều trị ung thư. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây, chẳng hạn như ung thư là ung thư tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) NSCLC,hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

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

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

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

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 16) và chuỗi nặng (SEQ ID NO: 6) của mAb kháng-LAG-3 Của chuột BAP050. Trình tự CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ theo cách đánh số Kabat được gạch chân. Trình tự CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Chothia được in nghiêng đậm.

Fig. 2 mô tả trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (SEQ ID NO: 16) và chuỗi nặng (SEQ ID NO: 6) của mAb kháng-LAG-3 Của chuột BAP050 được bắt cặp với các trình tự dòng mầm (lần lượt là, SEQ ID NO: 290-291, theo thứ tự xuất hiện). Các trình tự trên và dưới lần lượt là trình tự dòng mầm (GL) và BAP050 (Mu mAb). Trình tự CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Kabat được gạch chân. Trình tự CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dựa trên cách đánh số Chothia được in nghiêng đậm. "-" nghĩa là gốc axit amin xác định.

Fig. 3 là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm gắn kết FACS đối với hai mươi dòng BAP050 được làm giống như người (BAP050-hum01 đến BAP050-hum20) và mAb khảm (BAP050-chi). Nồng độ kháng thể là 200, 100, 50, 25 và 12,5 ng/ml từ thanh bên trái sang bên phải đối với mỗi mAb được thử nghiệm.

Fig. 4 mô tả phân tích cấu trúc của các dòng BAP049 được làm như của người (a, b, c, d, e, f, g thể hiện các loại khác nhau của trình tự vùng khung). Nồng độ của mAbs trong các mẫu cũng được biểu hiện.

Fig. 5A-5B mô tả ái lực và tính đặc hiệu gắn kết của mAb được làm như của người được đo bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng nồng độ cố định của mAb của chuột được đánh dấu FITC, chuỗi pha loãng của các kháng thể thử nghiệm, và các tế bào CHO biểu hiện LAG-3. Thử nghiệm được tiến hành hai lần, và các kết quả lần lượt được thể hiện trong các Fig. 5A và 5B.

Fig. 6 mô tả thứ tự của các dòng BAP050 được làm như của người dựa trên dữ liệu FACS, phân tích cấu trúc và gắn kết cạnh tranh. Các nồng độ của mAb trong các mẫu cũng được thể hiện.

Fig. 7 mô tả ái lực và tính đặc hiệu gắn kết của các dòng huBAP050(Ser) được đo bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng nồng độ cố định của mAb của chuột được đánh dấu FITC, chuỗi pha loãng của kháng thể thử nghiệm, và các tế bào CHO biểu hiện LAG-3. Các dòng HuBAP050(Ser), chẳng hạn như, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser,

BAP050-hum12-Ser, và BAP050-hum13-Ser, được đánh giá. mAb Của chuột BAP050, mAb khảm BAP050-chi, và BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum12, và BAP050-hum13 được làm như của người cũng bao gồm trong các thử nghiệm này.

Fig. 8 mô tả việc phong bế gắn kết của LAG-3-Ig với các tế bào Daudi bằng các dòng huBAP050(Ser). Các dòng HuBAP050(Ser), chẳng hạn như, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, và BAP050-hum13-Ser, được đánh giá. mAb Của chuột BAP050 và mAb BAP050-chi khảm cũng bao gồm trong các phân tích này.

Fig. 9A-9B mô tả sự sắp xếp thẳng hàng của trình tự miền biến đổi chuỗi nặng đối với hai mươi dòng BAP050 được làm như của người và BAP050 khảm (BAP050-chi). Trong Fig. 9A, tất cả các trình tự được thể hiện (lần lượt là SEQ ID NO: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 và 80, theo thứ tự xuất hiện). Trong Fig. 9B, chỉ trình tự axit amin khác với trình tự của chuột được thể hiện (lần lượt là SEQ ID NO: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 và 80, theo thứ tự xuất hiện).

Fig. 10A-10B mô tả sự sắp xếp thẳng hàng của các trình trự miền biến đổi chuỗi nhẹ đối với hai mươi dòng BAP050 được làm như của người BAP050 khảm (BAP050-chi). Trong Fig. 10A, tất cả các trình tự được thể hiện (lần lượt là SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 và 96, theo thứ tự xuất hiện). Trong Fig. 10B, chỉ các trình tự axit amin mà khác với trình tự của chuột được thể hiện (SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 và 96, theo thứ tự xuất hiện).

Fig. 11 thể hiện các ung thư điển hình có tỷ lệ tương đối cao bệnh nhân dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

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

Fig. 13 thể hiện tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú điển hình dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Fig. 14 thể hiện tỷ lệ bệnh nhân ung thư ruột kết điển hình dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ.

Mô tả vắn tắt các bảng

Bảng 1 là bảng tóm tắt trình tự axit amin và trình tự nucleotit cho phân tử kháng thể kháng LAG-3 dạng khảm và được làm giống như người của chuột. Phân tử kháng thể bao gồm mAb Của chuột BAP050 và mAbs BAP050-chi dạng khảm, mAbs BAP050-hum01 đến BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser đến BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser đến BAP050-hum20-Ser, và BAP050-Dòng-F đến BAP050-Dòng-J được làm như của người. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trình tự axit amin và trình tự nucleotit của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, và trình tự axit amin và trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Bảng này.

Bảng 2 mô tả trình tự axit amin và trình tự nucleotit của vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAbs BAP050-hum01 đến BAP049-hum20, BAP050-hum01-Ser đến BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser đến BAP050-hum20-Ser, và BAP049-Dòng-F đến BAP049-Dòng-J được làm như của người.

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

Bảng 4 thể hiện các trình tự axit amin trình tự dẫn đầu trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với mAbs BAP050-Dòng-F đến BAP050-Dòng-J được làm như của người.

Bảng 5 là bảng tổng kết hiệu suất, chuẩn độ, hàm lượng monome và mức độ endotoxin đối với mAb BAP050 được làm như của người được biểu hiện trong các tế bào CHO.

Bảng 6 thể hiện các đồng phân tích điện được phát hiện bởi phân tích Novex IEF đối với mAb BAP050 được làm như của người điển hình được biểu hiện trong các tế bào CHO.

Bảng 7 là bảng tổng kết các chất trị bệnh chọn lọc mà có thể được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và các chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, một hoặc nhiều trong số: chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích và/hoặc chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch) được mô tả ở đây. Bảng 7 cung cấp từ trái sang phải như sau: ký hiệu hợp chất của chất trị bệnh thứ hai, cấu trúc hợp chất, và công bố đơn sáng chế bộc lộ Hợp chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hệ miễn dịch có khả năng nhận biết và loại bỏ các tế bào khối u; tuy nhiên, các khối u có thể sử dụng nhiều chiến lược để đánh giá tính miễn dịch. Việc phong bế điểm

kiểm soát miễn dịch là một trong số các phương pháp với tính miễn dịch chống khối u trị bệnh hoạt hóa hoặc tái hoạt hóa. Gen hoạt hóa tế bào lympho-3 (LAG-3) được mô tả làm thụ thể ức chế trong khớp thần kinh miễn dịch học (Chen and Flies (2013) *Nat Rev Immunol.* 13(4):227-42). Do đó, việc phong bế LAG-3 có thể dẫn đến sự tăng cường tính miễn dịch kháng khối u.

Các loại tế bào khác nhau biểu hiện LAG-3. Ví dụ, LAG-3 được biểu hiện trên các tế bào T CD4+ và CD8+ được hoạt hóa, các tế bào Treg, các tế bào gây chết tự nhiên (NK), và các tế bào đuôi gai plasmaxytoit (DCs). LAG-3 được biểu hiện ở các tế bào lympho xâm nhập khối u, ví dụ, tế bào lympho xâm nhập trong ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ (HNSCC). LAG-3 được biểu hiện ở Tregs tự nhiên và được cảm ứng ức chế cao. Ví dụ, FoxP3+ nTreg và FoxP3- iTreg ức chế cao dương tính LAG-3 trong ung thư tế bào hắc tố và ung thư đại trực tràng (Camisaschi et al. (2010) J. Immunol. 184(11):6545-6551; Scurr et al. (2014) Mucosal. Immunol. 7(2):428-439).

LAG-3 điều hòa âm tính việc truyền tín hiệu và chức năng tế bào T. Các phối tử đối với LAG-3 bao gồm, ví dụ, MHC lớp II và L-SECtin. Kháng-LSECtin được biểu hiện để ức chế tăng trưởng tế bào ung thư tế bào hắc tố B16 (Xu et al. (2014) Cancer Res. 74(13):3418-3428). Việc phong bế LAG-3 có thể phục hồi các hoạt tính của các tế bào hiệu ứng, giảm hoạt tính ức chế của Tregs, và/hoặc tăng cường hoạt tính kháng khối u kháng-PD-1.

Thông thường, LAG-3 không chỉ được được đồng biểu hiện trên các tế bào PD-1^+ và phong bế đơn cí thể phục hồi các hoạt tính *in vitro* của tế bào. Mức độ cạn kiệt tế bào T $CD8^+$, ví dụ, như được biểu hiện bằng phần trăm sinh vật sản xuất IFN-γ/TNF-α kép, tương quan với số lượng thụ thể ức chế được biểu hiện (Blackburn *et al.* (2009) *Nat. Immunol.* 10(1): 29-37). Sự biểu hiện PD-1/LAG-3 cao tương quan với sự xâm nhập tế bào T trong ung thư tế bào hắc tố. Đồng phong bế LAG-3 bằng kháng-PD-1 hoặc PD-L1 có thể tạo thành trong các hoạt tính ức chế khối u trong các mẫu tiền lâm sàng. Ví dụ, phong bế kháng-LAG-3 và kháng-PD-1 thể hiện độ hiệu quả trong các mẫu sacom cơ Sa1N và ung thư biểu mô ruột MC38 (Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27).

Phong bế LAG-3 cũng có hiệu quả trong các mẫu virut viêm màng nhện tăng lympho (lymphocytic choriomeningitis - LCMV). Ví dụ, phong bế LAG-3 kèm PD-L1 trong trong nhiễm trùng LCMV mạn tính tăng cường phản ứng tế bào T CD8+ kháng virut (Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10(1): 29-37).

Theo đó, sáng chế đề xuất, ít nhất là một phần, phân tử kháng thể (ví dụ, phân tử kháng thể được làm như của người) gắn kết với gen hoạt hóa tế bào lympho 3 (Lymphocyte Activation Gene-3 - LAG-3) có ái lực và tính đặc hiệu gắn kết cao. Theo một phương án, các kháng thể được làm như của người chống lại LAG-3 được bộc lộ, thể hiện tính gây miễn dịch thấp. Ví dụ, các kháng thể BAP050 được làm như của người được phát hiện có điểm rủi ro thấp hơn 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, hoặc 800, theo thử nghiệm epitop tế bào T được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, tổ hợp vùng khung được chọn, ví dụ, như thể hiện trong Fig. 4 và 6, được chứng minh có tính hiệu quả sản xuất và đặc tính gắn kết riêng biệt.

Các khía cạnh khác của sáng chế bao gồm các phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể, vectơ biểu hiện, tế bào chủ và phương pháp để tạo phân tử kháng thể. Sáng chế cũng đề xuất các liên hợp miễn dịch, phân tử đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu và dược phẩm chứa phân tử kháng thể. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán các rối loạn ung thư hoặc rối loạn ác tính (ví dụ, ung thư như ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn tiến triển; ung thư tuyến tụy, ví dụ, ung thư tuyến tụy tiến triển; khối u rắn; ung thư vú, ví dụ, ung thư vú di căn; ung thư biểu mô tế bào thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC) hoặc tiến triển hoặc ung thư biểu mô tế bào thận sáng), cũng như các bệnh nhiễm trùng (ví dụ, hepatitis, ví dụ, viêm gan B; cúm). Do đó, các phương pháp phát hiện LAG-3, cũng như các phương pháp để điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm ung thư và các bệnh nhiễm trùng, sử dụng phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp, như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "Lymphocyte Activation Gene-3 (gen hoạt hóa tế bào lympho 3)" hoặc "LAG-3" bao gồm các dạng tương đồng, LAG-3 của động vật có vú, ví dụ, LAG-3 của người, các loài tương tự LAG-3 của người, các chất tương tự chứa ít nhất là một epitop chung với LAG-3. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của LAG-3, ví dụ, LAG-3 của người, đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, Triebel *et al.* (1990) *J. Exp. Med.* 171:1393-1405.

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

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

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

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

Dược phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm các polypeptit và axit nucleic có trình tự xác định, hoặc trình tự về cơ bản là giống hoặc tương đồng, ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất là 70%, 75%, 85%, 90%, 95% hoặc cao hơn so với trình tự xác định. Trong ngữ cảnh về trình tự axit amin, thuật ngữ "về cơ bản là tương đồng" chỉ axit amin thứ nhất chứa số lượng gốc axit amin đủ hoặc tối thiểu mà i) giống, hoặc ii) thay thế bảo toàn của các gốc axit amin được xắp xếp thẳng hàng trong trình tự axit amin thứ hai mà trình tự axit amin thứ nhất và thứ hai có thể có miền cấu trúc chung và/hoặc hoạt tính chức năng chung. Ví dụ, trình tự axit amin mà chứa miền cấu trúc chung có độ tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự tham chiếu, ví dụ, trình tự được đề xuất ở đây.

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

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

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

Để xác định phần trăm độ tương đồng của hai trình tự axit amin, hoặc hai trình tự axit nucleic, các trình tự này được sắp xếp thẳng hàng cho mục đích so sánh tối ưu (ví dụ, các gap có thể được đưa ra ở dạng một hoặc cả hai axit amin thứ nhất và thứ hai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Các thuật ngữ "axit nucleic," "trình tự axit nucleic," "trình tự nucleotit," hoặc "trình tự polynucleotit," và "polynucleotit" được sử dụng thay thế cho nhau. Chúng dùng để chỉ dạng polyme của các nucleotit có độ dài bất kỳ, deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit, hoặc dạng tương tự của nó. Polynucleotit có thể là sợi đơn hoặc sợi đôi, và nếu là sợi đơn có thể là sợi mã hóa hoặc sợi không mã hóa (đối nghĩa). Polynucleotit có thể chứa các nucleotit biến đổi, chẳng hạn như nucleotit được metyl hóa và các chất tương tự nucleotit. Trình tự của nucleotit có thể bị ngắt bởi các thành phần không phải

nucleotit. Polynucleotit còn có thể được biến đổi sau khi trùng hợp, chẳng hạn như liên hợp với thành phần đánh dấu. Axit nucleic có thể là polynucleotit tái tổ hợp, hoặc polynucleotit của gốc gen, gốc cADN, gốc bán tổng hợp, hoặc gốc tổng hợp, mà có thể có trong tự nhiên hoặc được liên kết với polynucleotit khác trong trình tự sắp xếp không tự nhiên.

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

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

Phân tử kháng thể

Theo một phương án, phân tử kháng thể gắn kết với LAG-3 của động vật có vú, ví dụ, của người. Ví dụ, phân tử kháng thể gắn kết đặc hiệu với epitop, ví dụ, epitop cấu trúc hoặc epitop dạng thẳng, (ví dụ, epitop như được mô tả ở đây) trên LAG-3. Theo một số phương án, phân tử kháng thể gắn kết với một hoặc nhiều miền tương tự Ig ngoại bào của LAG-3, ví dụ, miền tương tự Ig ngoại bảo thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của LAG-3.

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

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

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

Theo một phương án phân tử kháng thể đa đặc hiệu là phân tử kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu đối với không nhiều hơn hai kháng nguyên. Phân tử kháng thể đặc hiệu kép được đặc trưng bởi trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ nhất mà có tính đặc hiệu gắn kết với epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi globulin miễn dịch thứ hai có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, epitop thứ nhất và thứ hai nằm trên cùng kháng nguyên, ví dụ, cùng protein (hoặc tiểu đơn vị của protein multime). Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai gối chồng lên nhau. Theo một phương án epitop thứ nhất và thứ hai không gối lên nhau. Theo một phương án, epitop thứ nhất và thứ hai nằm trên các kháng nguyên khác nhau, ví dụ, protein khác nhau (hoặc các tiểu đơn vị khác nhau của protein đa phân). Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và trình tự miền biến đổi chuỗi nặng và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ hai. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép chứa một nửa kháng thể có tính đặc hiệu gắn kết đối với epitop thứ nhất và epitop thứ hai. Theo một phương án phân tử kháng thể đặc hiệu kép chứa một nửa kháng thể, hoặc mảnh của

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể chứa diabody, và phân tử chuỗi đơn, cũng như mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể (ví dụ, Fab, F(ab')$_2$, và Fv). Ví dụ, phân tử kháng thể có thể có trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (H) (được ký hiệu ở đâu là VH), và trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (L) (được ký hiệu ở đây là VL). Theo một phương án phân tử kháng thể chứa hoặc tồn tại chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (dùng để chỉ ở đây là một nửa kháng thể). Theo ví dụ khác, phân tử kháng thể chứa hai trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (H) và hai trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (L), theo đó tạo thành hai điểm gắn kết kháng nguyên, chẳng hạn như Fab, Fab', F(ab')$_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, các kháng thể chuỗi đơn (scFv ví dụ), các khác thể miền biến đổi đơn, diabody (Dab) (hóa trị kép và đặc hiệu kép), và kháng thể khảm (ví dụ, được làm giống như của người), có thể được tạo ra bằng cách biến đổi toàn bộ kháng thể hoặc phân tử kháng thể được tổng hợp mới sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp. Các mảnh kháng thể chức năng này giữ lại khả năng gắn kết chọn lọc với kháng nguyên hoặc thụ thể tương ứng của chúng. Các kháng thể và mảnh kháng thể có thể được tạo thành từ lớp bất kỳ của kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgG, IgA, IgM, IgD, và IgE, và từ lớp phụ bất kỳ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4) của kháng thể. Việc điều chế phân tử kháng thể có thể là đơn dòng hoặc đa dòng. Phân tử kháng thể cũng có thể là kháng thể của người, kháng thể được làm như của người, kháng thể được ghép CDR, hoặc kháng thể được tạo ra *in vitro*. Kháng thể có vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Kháng thể cũng có thể có chuỗi nhẹ được chọn từ được chọn từ, ví dụ, kapa hoặc lambda. Thuật ngữ "globulin miễn dịch" (Ig) được sử dụng thay thế với thuật ngữ "kháng thể" ở đây.

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

thể, (v) mảnh diabody (dAb), bao gồm miền VH; (vi) miền biến đổi của lạc đà hoặc được làm như của lạc đà; (vii) Fv chuỗi đơn (scFv), xem ví dụ, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; và Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) kháng thể miền đơn. Các mảnh kháng thể này có được bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và các mảnh này được sàng lọc để sử dụng theo cách giống nhau như các kháng thể còn nguyên vẹn.

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

Các phân tử kháng thể cũng có thể là các kháng thể miền đơn. Các kháng thể miền đơn có thể bao gồm các kháng thể mà vùng quyết định bổ sung của các kháng thể này là một phần của polypeptit miền đơn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể chuỗi nặng, các kháng thể tự nhiên không có chuỗi nhẹ, các kháng thể miền đơn có nguồn gốc từ kháng thể có 4 chuỗi thông thường, các kháng thể được thiết kế và các khung miền đơn ngoại trừ các khung có nguồn gốc từ kháng thể. Các kháng thể miền đơn có thể là kháng thể bất kỳ trong lĩnh vực này, hoặc các kháng thể miền đơn sau này bất kỳ. Các kháng thể miền đơn có thể có nguồn gốc từ loài bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở chuột, người, lạc đà, lạc đà không bướu, cá, cá mập, dê, thỏ, và bò. Theo khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể miền đơn là kháng thể miền đơn có trong tự nhiên đã biết như kháng thể chuỗi nặng không có chuỗi nhẹ. Ví dụ, các kháng thể miền đơn này được bộc lộ trong WO 9404678. Đối với các lý do rõ ràng, miền biến đổi này có nguồn gốc từ kháng thể chuỗi nặng trong tự nhiên không có chuỗi nhẹ đã biết ở đây như VHH hoặc kháng thể nanobody để phân biệt nó với VH thông thường của globulin miễn dịch bốn chuỗi. Phân tử VHH này có thể có nguồn gốc từ các kháng thể từ loài *Camelidae*, ví dụ ở lạc đà, lạc đà không bướu, lạc đà một bướu, lạc đà alpaca và lạc đà guanaco. Các loài khác ngoài *Camelidae* có thể sản xuất các kháng thể chuỗi nặng tự nhiên không có chuỗi nhẹ; các VHH này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Vùng VH và VL có thể chia thành các vùng siêu biến, thuật ngữ "vùng quyết định bổ sung" (CDR), xen kẽ với các vùng bảo toàn hơn, thuật ngữ "vùng khung" (FR hoặc FW). Kích thước của vùng khung và các CDR được xác định chính xác bằng một số

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

Thuật ngữ "vùng quyết định bổ sung" và "CDR" theo sáng chế chỉ trình tự axit amin trong các vùng biến đổi của kháng thể mà có tính gắn kết kháng nguyên và ái lực gắn kết. Thông thường, có ba CDR trong mỗi vùng biến đổi chuỗi nặng (HCDR1, HCDR2, HCDR3) và ba CDR trong mỗi vùng biến đổi chuỗi nhẹ (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

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

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

Thông thường, nếu không có trường hợp cụ thể, phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể chứa tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều CDR Kabat và/hoặc vòng siêu biến Chothia, ví dụ, được mô tả trong Bảng 1. Theo một phương án, các định nghĩa sau được sử dụng cho phân tử kháng thể kháng LAG-3 được mô tả trong Bảng 1: HCDR1 theo các định

nghĩa CDR kết hợp của cả Kabat và Chothia, và HCCDR 2-3 và LCCDR 1-3 theo định nghĩa CDR của Kabat. Theo tất cả các định nghĩa, mỗi VH và VL thông thường là bao gồm ba CDR và bốn FR, được xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

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

Thuật ngữ "điểm gắn kết kháng nguyên" dùng để chỉ phần phân tử kháng thể mà chứa các thành phần quyết định tạo thành bề mặt ngăn cách gắn kết với polypeptit LAG-3, hoặc epitop của nó. Đối với protein (hoặc giả protein), thông thường, điểm gắn kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều vòng (ít nhất là bốn axit amin hoặc giả axit amin) mà tạo thành bề mặt ngăn cách gắn kết với polypeptit LAG-3. Thông thường, điểm gắn kết kháng nguyên của phân tử kháng thể chứa ít nhất là một hoặc hai CDR và/hoặc vòng siêu biến, hoặc cụ thể hơn là ít nhất ba, bốn, năm hoặc sáu CDR và/hoặc vòng siêu biến.

Thuật ngữ "cạnh tranh" hoặc "cạnh tranh chéo" được sử dụng thay thế cho nhau ở ở đây dùng để chỉ khả năng phân tử kháng thể cản trở gắn kết của phân tử kháng thể kháng LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng LAG-3 được đề xuất ở đây, với đích, ví dụ, LAG-3 của người. Cản trở gắn kết có thể trực tiếp hoặc gián tiếp (ví dụ, thông qua việc điều hòa allosteric của phân tử kháng thể hoặc đích). Mức độ mà phân tử kháng thể có thể cản trở gắn kết phân tử kháng thể khác với đích, và do đó nếu có thể cho rằng cạnh tranh, có thể được xác định bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, ví dụ, thử nghiệm FACS, thử nghiệm ELISA hoặc BIACORE. Theo một số phương án, thử nghiệm gắn kết cạnh tranh là thử nghiệm độ cạnh tranh định lượng. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 thứ nhất được cho là cạnh tranh gắn kết với đích so với phân tử kháng thể kháng LAG-3 thứ hai khi gắn kết của phân tử kháng thể thứ nhất với đích giảm 10% hoặc nhiều hơn, ví dụ, 20% hoặc nhiều hơn, 30% hoặc nhiều hơn, 40% hoặc nhiều hơn, 50% hoặc nhiều hơn, 55% hoặc nhiều hơn, 60% hoặc nhiều hơn, 65% hoặc nhiều hơn, 70% hoặc nhiều hơn, 75% hoặc nhiều hơn, 80% hoặc nhiều hơn, 85% hoặc nhiều hơn, 90% hoặc nhiều hơn, 95% hoặc nhiều hơn, 98% hoặc nhiều hơn, 99%

hoặc nhiều hơn trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh (ví dụ, thử nghiệm cạnh tranh được mô tả ở đây).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "epitop" dùng để chỉ các gốc của kháng nguyên (ví dụ, LAG-3 của người) mà tương tác đặc hiệu với phân tử kháng thể. Các gốc này, được đề cập ở đây làm thành phần quyết định epitop, thông thường chứa, hoặc là một phần của, các yếu tố chẳng hạn như các chuỗi bên axit amin hoặc các chuỗi bên của đường. Thành phần quyết định epitop có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này được bộc lộ ở đây, ví dụ, bằng tinh thể hoặc bằng trao đổi hydro-doteri. Ít nhất là một hoặc một số gốc trên phân tử kháng thể, mà tương tác đặc hiệu với thành phần quyết định, thông thường là nằm trong (các) CDR. Thông thường là, epitop có các đặc điểm cấu trúc ba chiều cụ thể. Thông thường là, epitop có đặc điểm điện tích cụ thể. Một số epitop là epitop mạch thẳng trong khi các epitop khác là epitop cấu trúc.

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

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

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

Biểu hiện trên thực khuẩn thể và các phương pháp kết hợp để tạo ra kháng thể là đã biết trong lĩnh vực này (như được mô tả trong, ví dụ, Ladner *et al.* Bằng sáng chế Mỹ số 5,223,409; Kang *et al.* Công bố đơn quốc tế No. WO 92/18619; Dower *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 91/17271; Winter *et al.* Công bố đơn quốc tế WO 92/20791;

Markland *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/15679; Breitling *et al.* Công bố đơn quốc tế WO 93/01288; McCafferty *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/01047; Garrard *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 92/09690; Ladner *et al.* Công bố đơn quốc tế số WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; và Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982,.

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

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

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

đổi hoặc vùng cố định, để giảm tính kháng nguyên ở người, được bao gồm trong sáng chế này.

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

Kháng thể được ghép CDR hoặc kháng thể được làm giống như của người sẽ có ít nhất là một hoặc hai nhưng thông thường là cả ba CDR nhận (của chuỗi globulin miễn dịch nặng hoặc nhẹ) được thay thế bằng CDR cho. Kháng thể có thể được thay thế bằng ít nhất là một phần của CDR không phải của người hoặc chỉ một vài CDR có thể được thay thế bằng CDR không phải của người. Chỉ cần thiết thay thế một số CDR cần thiết để gắn kết kháng thể được làm giống như người với LAG-3. Tốt hơn, vật cho sẽ là kháng thể của loài gặm nhấm, ví dụ, kháng thể của chuột hoặc chuột nhắt, và vật nhận sẽ là vùng khung của người hoặc vùng khung và liên ứng của người. Thông thường là, globulin miễn dịch cung cấp CDR được gọi là "vật cho" và globulin miễn dịch cung cấp vùng khung được gọi là "vật nhận." Theo một phương án, globulin miễn dịch vật nhận không phải là của người (ví dụ, động vật gặm nhấm). Vùng khung vật nhận là khung có trong tự nhiên (ví dụ, của người) hoặc khung liên ứng, hoặc trình tự tương đồng khoảng 85% hoặc cao hơn, tốt hơn là 90%, 95%, 99% hoặc cao hơn.

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

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

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

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

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

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

hiệu ứng; hoặc gắn bổ thể. Theo phương án khác, kháng thể có ái lực giảm hoặc không có ái lực để gắn kết thụ thể Fc. Ví dụ, nó là lớp kháng thể hoặc kiểu phụ, mảnh hoặc đột biến khác, nó không hỗ trợ gắn kết với thụ thể Fc, ví dụ, nó có vùng gắn kết thụ thể Fc bị đột biến hoặc loại bỏ.

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

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

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

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

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

Phân tử kháng thể có thể được liên hợp với đơn vị phân tử khác, thông thường là chất hoặc gốc có tác dụng trị bệnh hoặc đánh dấu (ví dụ, gây độc tế bào hoặc kìm hãm tế bào). Đồng vị có hoạt tính phóng xạ có thể được sử dụng trong tác dụng chẩn đoán hoặc điều trị bệnh. Đồng vị có hoạt tính phóng xạ có thể được gắn với kháng thể kháng-PSMA bao gồm, nhưng không giới hạn ở bức xạ α-, β-, hoặc γ, hoặc bức xạ β-and γ-. Các đồng vị có hoạt tính phóng xạ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở iot (^{131}I hoặc

^{125}I), ytri (^{90}Y), luteti (^{177}Lu), actini (^{225}Ac), prazeodim, astatin (^{211}At), reni (^{186}Re), bitmut (^{212}Bi hoặc ^{213}Bi), indi (^{111}In), tecneti (^{99} mTc), photpho (^{32}P), rodi (^{188}Rh), sulfur (^{35}S) , cacbon (^{14}C), triti (^{3}H), crom (^{51}Cr), clo (^{36}Cl), cobat (^{57}Co hoặc ^{58}Co), sắt (^{59}Fe), seleni (^{75}Se), hoặc gali (^{67}Ga). Đồng vị phóng xạ được sử dụng làm chất trị bệnh bao gồm ytri (^{90}Y), luteti (^{177}Lu), actini (^{225}Ac), prazeodim, astatin (^{211}At), reni (^{186}Re), bitmut (^{212} Bi hoặc ^{213}Bi), và rodi (^{188}Rh). Đồng vị phóng xạ hữu dụng làm chất đánh dấu, ví dụ, để sử dụng trong chẩn doán, bao gồm iot (^{131}I hoặc ^{125}I), indi (^{111}In), tecneti (^{99}mTc), photpho (^{32}P), cacbon (^{14}C), và triti (^{3} H), hoặc một hoặc nhiều trong số các đồng vị trị bệnh được liệt kê ở trên.

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

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

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp tạo ra phân tử gắn đích mà gắn kết đặc hiệu với thụ thể LAG-3. Ví dụ, phân tử gắn đích là phân tử kháng thể. Phương pháp này bao gồm: tạo protein đích chứa ít nhất một phần của protein không phải người, một phần tương tự với (giống nhau ít nhất là 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98%) phần tương ứng của protein đích của người, nhưng khác nhau ở ít nhất là một axit amin (ví dụ, ít nhất là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, hoặc chín axit amin); thu được phân tử kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên; và đánh giá độ hiệu quả của chất gắn kết trong hoạt tính điều hòa của protein đích. Phương pháp còn bao gồm việc dung chất gắn kết (ví dụ, phân tử kháng thể) hoặc chất dẫn xuất (ví dụ, phân tử kháng thể được làm giống như của người) cho đối tượng con người.

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

Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể là phân tử kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba). Phương thức để tạo ra các phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc dị dime đã biết trong lĩnh vực này; bao gồm nhưng không giới hạn ở, ví dụ, phương pháp tiếp cận "ổ khóa trong lỗ khóa" được mô tả trong, ví dụ, US 5731168; kỹ thuật tạo cặp Fc hướng tĩnh điện như được mô tả trong, ví dụ, WO 09/089004, WO 06/106905 và WO 2010/129304; sự tạo thành heterodime miền bố trí trao đổi sợi (SEED) như được mô tả trong, ví dụ, WO 07/110205; trao đổi nhánh Fab như được mô tả trong, ví dụ, WO 08/119353, WO 2011/131746, và WO 2013/060867; liên hợp kháng thể kép, ví dụ, bằng liên kết chéo kháng thể để tạo thành cấu trúc đặc hiệu kép sử dụng chất thử dị hai chức năng có nhóm phản ứng amin và nhóm phản ứng sulfhydryl như được mô tả trong, ví dụ, US 4433059; yếu tố quyết định kháng thể đặc hiệu kép được tạo ra bằng cách tái tổ hợp các nửa kháng thể (các cặp chuỗi nặng-nhẹ hoặc Fab) từ các kháng thể khác nhau qua chu kỳ khử và oxi hóa liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng, như được mô tả trong, ví dụ, US 4444878; kháng thể ba chức năng, ví dụ, ba mảnh Fab' được liên kết chéo qua các nhóm phản ứng sulfhydryl, như được mô tả trong, ví dụ, US5273743; các protein liên kết tổng hợp sinh học, ví dụ, cặp scFvs liên kết chéo qua đuôi đầu C tốt hơn là qua liên kết chéo hóa học disulfua hoặc amin phản ứng, như được mô tả trong, ví dụ, US5534254; kháng thể chức năng kép, ví dụ, mảnh Fab có tính đặc hiệu gắn kết khác nhau được đime hóa qua khóa kéo leuxin (ví dụ, c-fos và c-jun) thay

thế miền cố định, như được mô tả trong, ví dụ, US5582996; các thụ thể hóa trị đơn hoặc hóa trị thấp đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu thấp, ví dụ, vùng VH-CH1 của hai kháng thể (hai mảnh Fab) được liên kết qua bề mặt polypeptit giữa vùng CH1 của một kháng thể và vùng VH của kháng thể còn lại thông thường là có các chuỗi nhẹ được gắn vào, như được mô tả trong, ví dụ, US5591828; liên hợp ADN-kháng thể đặc hiệu kép, ví dụ, liên kết chéo các kháng thể hoặc mảnh Fab qua mảnh ADN được tạo sợi đôi, như được mô tả trong, ví dụ, US5635602; protein dung hợp đặc hiệu kép, ví dụ, cấu trúc biểu hiện chứa hai scFv có cầu liên kết peptit xoắn ưa nước giữa chúng và toàn bộ vùng cố định, như được mô tả trong, ví dụ, US5637481; protein gắn kết đa hóa trị hoặc đa đặc hiệu, ví dụ, đime của các polypeptit có miền thứ nhất có vùng gắn kết vùng biến đổi chuỗi nặng Ig, và miền thứ hai có vùng gắn kết của vùng biến đổi chuỗi nhẹ Ig, thông thường gọi là diabody (các cấu trúc bậc cao hơn cũng được bộc lộ là tạo các phân tử đặc hiệu kéo, đặc hiệu ba, hoặc đặc hiệu bốn, như được mô tả trong, ví dụ, US5837242; minibody cấu tạo với các chuỗi VL và VH được liên kết, còn liên kết với các đoạn đệm peptit với vùng bản lề của kháng thể và vùng CH3, có thể được đime hóa để tạo thành phân tử đặc hiệu kéo/đa hóa trị, như được mô tả trong, ví dụ, US5837821; miền VH và VL liên kết với cầu liên kết peptit ngắn (ví dụ, 5 hoặc 10 axit amin) hoặc không có cầu liên kết nào ở cả hai hướng, mà có thể tạo thành các đime để tạo thành các diabody đặc hiệu kép; trime và tetrame, như được mô tả trong, ví dụ, US5844094; sợi của miền VH (miền VL trong các thành viên của họ) được kết nối bằng liên kết peptit với các nhóm có thể liên kết chéo ở đầu C còn được gắn với miền VL để tạo thành chuỗi FV (hoặc scFv), như được mô tả trong, ví dụ, US5864019; và các polypeptit gắn kết chuỗi đơn với cả miền VH và VL được liên kết qua cầu nối peptit được kết hợp vào các cấu trúc đa hóa trị qua liên kết chéo không cộng hóa trị hoặc liên kết chéo hóa học để tạo thành, ví dụ, các cấu trúc đồng hóa trị hai, dị hóa trị hai, ba hóa trị, và bốn hóa trị sử dụng cả dạng kiểu scFV hoặc diabody, như được mô tả trong, ví dụ, US5869620. Các phân tử và phương pháp đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu điển hình bổ sung tạo các polypeptit này được tìm thấy, ví dụ, trong US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1,

US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng LAG-3 (ví dụ, phân tử kháng thể đặc hiệu đơn, đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu) được liên kết cộng hóa trị, ví dụ, dung hợp, với thành phần khác ví dụ, protein ví dụ, một, hai hoặc nhiều xytokin, ví dụ, như phân tử dung hợp ví dụ protein dung hợp. Theo phương án khác, phân tử dung hợp chứa một hoặc nhiều protein, ví dụ, một, hai hoặc nhiều xytokin. Theo một phương án, xytokin là interleukin (IL) được chọn từ một, hai, ba hoặc nhiều hơn trong số IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21. Theo một phương án, phân tử kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất với đích thứ nhất (ví dụ, với LAG-3), tính đặc hiệu gắn kết thứ hai với đích thứ hai (ví dụ, PD-1, TIM-3 hoặc PD-L1), và tùy chọn liên kết với miền interleukin (ví dụ, IL-12) ví dụ, IL-12 dài đầy đủ hoặc phần của nó.

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

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

Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 điển hình

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa:

(i) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 12.

Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 chứa:

(i) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và

(ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 15.

Theo nhiều phương án của các phân tử kháng thể đã nêu, VHCDR1 chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo các phương án khác, VHCDR1 chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 4. Theo các phương án khác, trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 286.

Theo nhiều phương án, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nặng chứa ít nhất là một vùng khung (FW) chứa trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, hoặc có không nhiều hơn hai sự thay thế axit amin, chèn hoặc xóa so với trình tự axit amin của trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nặng chứa ít nhất là một vùng khung chứa trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nặng chứa ít nhất là hai, ba, hoặc bốn vùng khung chứa trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa trình tự axit amin VHFW1 nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, hoặc 196, trình tự axit amin VHFW2 nêu trong SEQ ID NO: 198, 202, 206, hoặc 208, và trình tự axit amin VHFW3 nêu trong SEQ ID NO: 210, 212, 217, hoặc 219, và, tùy ý, còn chứa trình tự axit amin VHFW4 nêu trong SEQ ID NO: 221.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất là một vùng khung chứa trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NOs: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271, hoặc trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, hoặc có không nhiều hơn hai sự thay thế axit amin, chèn hoặc xóa so với trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất là một vùng khung chứa trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất là hai, ba, hoặc bốn vùng khung chứa trình tự axit amin bất kỳ trong số SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa trình tự axit VLFW1 nêu trong SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, hoặc 2385, trình tự axit amin VLFW2 nêu trong SEQ ID NO: 240, 244, 246, hoặc 248, và trình tự axit amin VLFW3 nêu trong SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267, hoặc 269, và, tùy ý, còn chứa trình tự axit amin VLFW4 nêu trong SEQ ID NO: 271.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, hoặc 108.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, hoặc 108.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, hoặc 96.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, hoặc 96.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8.

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102 hoặc SEQ ID NO: 113.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 104.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 106.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54.

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86.

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94.

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68 hoặc SEQ ID NO: 108; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 hoặc SEQ ID NO: 8; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 hoặc SEQ ID NO: 8; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76 và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80 và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70 hoặc SEQ ID NO: 110; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74 hoặc SEQ ID NO: 18; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74 hoặc SEQ ID NO: 18; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 113 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 113 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

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

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

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

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến ở vị trí 228 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 275 hoặc 277 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người có đột biến Serin thành Prolin ở vị trí 228 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 108 của SEQ ID NO: 275 hoặc 277 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Asparagin thành Alanin ở vị trí 297 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 180 của SEQ ID NO: 279 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Aspartat thành Alanin ở vị trí 265 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 148, và đột biến Prolin thành Alanin ở vị trí 329 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 212 của SEQ ID NO: 280 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu chứa vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người có đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 234 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 117 và đột biến Leuxin thành Alanin ở vị trí 235 theo cách đánh số EU hoặc vị trí 118 của SEQ ID NO: 281 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kappa.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có khả năng gắn kết với LAG-3 của người với hằng số phân ly (K_D) thấp hơn 0,2nM.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với LAG-3 của người với K_D thấp hơn khoảng 0,2nM, 0,15nM, 0,1nM, 0,05nM, hoặc 0,02nM, ví dụ, khoảng 0,05nM đến 0,15nM, ví dụ, khoảng 0,11nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với LAG-3 của khỉ đuôi dài có K_D thấp hơn khoảng 0,2nM, 0,15nM, 0,1nM, 0,05nM, hoặc 0,02nM, ví dụ, khoảng 0,05nM đến 0,15nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore.

Theo phương án khác nhất định, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với cả LAG-3 của người và LAG-3 của khỉ đuôi dài với K_D tương tự, ví dụ, ở mức nM, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với protein dung hợp LAG-3-Ig của người với K_D thấp hơn khoảng 0,5nM, 0,2nM, 0,1nM, 0,05nM, 0,025nM, hoặc 0,01nM, ví dụ, như được đo bằng ELISA.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với các tế bào CHO mà biểu hiện LAG-3 của người (ví dụ, tế bào CHO được chuyển nhiễm LAG-3 của người) với K_D là thấp hơn khoảng 4nM, 2,5nM, 2nM, 1,5nM, 1nM, 0,75nM, 0,5nM, 0,4nM, 0,3nM, 0,2nM, 0,1nM, hoặc 0,05nM, ví dụ, khoảng 2,3, 1,92nM hoặc khoảng 0,2nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với các tế bào T của người có K_D là thấp hơn khoảng 0,5nM, 0,4nM, 0,3nM, 0,2nM, 0,1nM, hoặc 0,05nM, ví dụ, khoảng 0,26nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với các tế bào biểu hiện LAG-3 (ví dụ, tế bào 300.19 biểu hiện LAG-3 của người) có K_D là thấp hơn khoảng 20nM, 15nM, 10nM, 5nM, 2nM, hoặc 1nM, ví dụ, khoảng 13,6nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với các tế bào biểu hiện LAG-3 của khỉ (ví dụ, các tế bào được chuyển nhiễm bằng LAG-3 của khỉ) với K_D là thấp hơn khoảng 15nM, 10nM, 9nM, 8nM, 6nM, 5nM, 2nM, hoặc 1nM, ví dụ, khoảng 8,03nM, ví dụ, như được đo bằng phân tích FACS.

Theo phương án khác nhất định, các phân tử kháng thể đã nêu không phản ứng chéo với LAG-3 của chuột nhắt. Theo một số phương án, các kháng thể đã nêu không phản ứng chéo với LAG-3 của chuột. Theo các phương án khác, các kháng thể đã nêu phản ứng chéo với LAG-3 của khỉ nâu. Theo một số phương án, các kháng thể đã nêu phản ứng chéo với LAG-3 của chuột. Ví dụ, tính phản ứng chéo có thể được đo bằng phương pháp Biacore hoặc thử nghiệm gắn kết sử dụng các tế bào biểu hiện LAG-3 (ví dụ, các tế bào 300.19 biểu hiện LAG-3 của người).

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết miền tương tự Ig ngoại bào của LAG-3 (ví dụ, LAG-3 của người), ví dụ, miền bất kỳ trong số Miền 1 (D1), Miền 2 (D2), Miền 3 (D3), hoặc Miền 4 (D4). Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết một hoặc nhiều gốc axit amin ở D1. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu không gắn kết vòng lớn của D1 hoặc mảnh của nó (ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore hoặc phương pháp FACS). Theo một số phương án, các kháng thể đã nêu không gắn kết D2. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết cả D1 và D2. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết một hoặc nhiều gốc axit amin ở D1 và/hoặc D2 mà gắn kết phân tử MHC lớp II. Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể đã nêu có khả năng giảm gắn kết của LAG-3 với phân tử tương thích mô chủ yếu (major histocompatibility - MHC) lớp II, hoặc tế bào biểu hiện phân tử MHC lớp II. Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu giảm (ví dụ, phong bế) gắn kết LAG-3-Ig với phân tử MHC lớp II, ví dụ, trên tế bào Raji hoặc tế bào Daudi, với IC_{50} là thấp hơn khoảng 10nM,

8nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, hoặc 0,5nM, ví dụ, khoảng giữa 8nM và khoảng 10nM hoặc giữa khoảng 2nM và khoảng 3nM, ví dụ, khoảng 5,5nM hoặc khoảng 2,3nM.

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

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

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

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu tăng biểu hiện của IFN-γ từ các tế bào T được kích thích bởi kháng-CD3 (ví dụ, ở 0,1µg/mL) bởi ít nhất là khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8-lần, ví dụ, khoảng 0,9 đến 5,1-lần, ví dụ, khoảng 3-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng đối chứng isotype (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng thử nghiệm hoạt tính IFN-γ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu tăng sự biểu hiện của IFN-γ từ các tế bào T được hoạt hóa bằng SEB (ví dụ, ở 3pg/mL) bởi ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 1,2 đến 2-lần, ví dụ, khoảng 1,6-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng đối chứng isotyp (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng thử nghiệm hoạt tính IFN-γ.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu không tăng biểu hiện của IL-2 hoặc IFN-γ không có sự hoạt hóa thụ thể tế bào T (ví dụ, khi vắng mặt SEB).

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu tăng sự biểu hiện của IFN-γ từ các tế bào T được hoạt hóa bằng peptit CMV ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 1,1 đến 1,7-lần, ví dụ, khoảng 1,4-lần, so với sự biểu hiện của IFN-γ khi sử dụng đối chứng (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng thử nghiệm hoạt tính IFN-γ.Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu tăng tăng sinh của tế bào T $CD8^+$ được hoạt

hóa bằng peptit CMV bởi ít nhất là khoảng 1, 2, 3, 4, 5-lần, ví dụ, khoảng 1,5-lần, so với tăng sinh của các tế bào T $CD8^+$ khi sử dụng đối chứng isotyp (ví dụ, IgG4), ví dụ, như được đo bằng phần trăm tế bào T CD8+ mà đã trải qua ít nhất là n (ví dụ, n = 2 hoặc 4) phân bào.

Theo phương án khác nhất định, các phân tử kháng thể đã nêu có Cmax giữa khoảng 50µg/mL và khoảng 400µg/mL, giữa khoảng 100µg/mL và khoảng 350µg/mL, giữa khoảng 150µg/mL và khoảng 300µg/mL, hoặc giữa khoảng 200µg/mL và khoảng 250µg/mL, ví dụ, khoảng 166µg/mL, ví dụ, như được đo ở động vật.

Theo phương án khác nhất định, các phân tử kháng thể đã nêu có $T_{1/2}$ giữa khoảng 50 giờ và khoảng 400 giờ, giữa khoảng 100 giờ và khoảng 350 giờ, giữa khoảng 150 giờ và khoảng 300 giờ, hoặc giữa khoảng 200 giờ và khoảng 250 giờ, ví dụ, khoảng 231,9 giờ, ví dụ, như được đo ở động vật.

Theo một số phương án, các phân tử kháng thể đã nêu gắn kết với LAG-3 với Kd chậm hơn 5×10^{-4}, 1×10^{-4}, 5×10^{-5}, hoặc 1×10^{-5} s^{-1}, ví dụ, khoảng 7×10^{-5} s^{-1}, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore. Theo một số phương án, các kháng thể đã nêu gắn kết với LAG-3 với Ka nhanh hơn 1×10^4, 5×10^4, 1×10^5, 5×10^5, hoặc 1×10^6 $M^{-1}s^{-1}$, ví dụ, khoảng $6{,}41\times10^5$ $M^{-1}s^{-1}$, ví dụ, như được đo bằng phương pháp Biacore.

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

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

Theo một phương án, axit nucleic được phân lập mã hóa chuỗi nặng CDR 1-3, trong đó axit nucleic này chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-166, 173-177, 184-186, hoặc 287.

Theo phương án khác, axit nucleic được phân lập mã hóa chuỗi nhẹ CDR 1-3, trong đó axit nucleic này chứa trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172, hoặc 178-183.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132, hoặc 133.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132, hoặc 133.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit đã nêu tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135, hoặc 136.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit đã nêu chứa trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135, hoặc 136.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129, hoặc 137.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129, hoặc 137.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit đã nêu tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138, hoặc 139.

Theo các phương án khác, axit nucleic đã nêu còn chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit đã nêu chứa trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138, hoặc 139.

Theo phương án khác nhất định, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều vectơ biểu hiện và tế bào chủ chủ chứa axit nucleic đã nêu.

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

Dược phẩm và Kit

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ, dược phẩm chấp nhận được về mặt dược học, dược phẩm này chứa phân tử kháng thể được mô tả ở đây, được

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

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

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

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

thước hạt yêu cầu trong trường hợp thể phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Hấp thu kéo dài của dược phẩm có thể tiêm có thể được đem lại bằng cách bao gồm trong dược phẩm thành phần trì hoãn hấp thu, ví dụ, muối monostearat và gelatin.

Phân tử kháng thể có thể được dùng bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, dù với nhiều ứng dụng điều trị bệnh, đường/cách thức dùng là tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Theo một phương án, phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ hơn 20mg/phút, ví dụ, 20-40mg/phút, và tốt hơn là cao hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt tới liều lượng khoảng 35 đến 440mg/m^2, tốt hơn là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và tốt hơn nữa là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo nhiều phương án, phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ thấp hơn 10mg/phút; tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng 5mg/phút để đạt đến lượng khoảng 1 đến 100mg/m^2, tốt hơn là khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2 và tốt hơn nữa là, khoảng 10mg/m^2. Được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là, đường và/hoặc cách dùng sẽ phụ thuộc nhiều vào kết quả mong muốn. Theo phương án nhất định, hợp chất hoạt tính được điều chế với chất mang sẽ bảo vệ hợp chất khỏi giải phóng nhanh, chẳng hạn như chế phẩm giải phóng được kiểm soát, bao gồm cấy, miếng dán qua da, và hệ thống vận chuyển bao nang nhỏ. Các polyme phân hủy sinh học, tương thích sinh học có thể sử dụng, chẳng hạn như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Nhiều phương pháp để bào chế chế phẩm này được cấp bằng sáng chế hoặc đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, *Sustained và Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

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

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

Phạm vi không giới hạn điển hình cho lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc dự phòng của phân tử kháng thể là 0,1-30mg/kg, tốt hơn nữa là 1-25mg/kg. Liều lượng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng LAG-3 có thể được các định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Theo phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng LAG-3 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, dưới da hoặc tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến 40mg/kg, ví dụ, 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, 1 đến 10mg/kg, 5 đến 15mg/kg, 10 đến 20mg/kg, 15 đến 25mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Lịch dùng liều có thể biến đổi từ ví dụ, một lần một tuần đến 2, 3, hoặc 4 tuần một lần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng LAG-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg hai tuần một lần. Phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ lớn hơn 20mg/phút, ví dụ, 20-40mg/phút, và tốt hơn là cao hơn hoặc bằng 40mg/phút để đạt được liều khoảng 35 đến 440mg/m^2, tốt hơn là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và tốt hơn nữa là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo nhiều phương án, tốc độ truyền là khoảng 110 đến 130mg/m^2 đạt được mức độ khoảng 3mg/kg. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng (ví dụ, theo đường tĩnh mạch) ở liều từ khoảng 3 đến 800mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng riêng lẻ ở liều từ khoảng 20 đến 800mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng ở liều từ khoảng 3 đến 240mg, ví dụ, khoảng 3, 20, 80, hoặc 240mg, kết hợp với chất thứ hai

hoặc phương thức trị bệnh thứ hai, ví dụ, chất thứ hai hoặc phương trức trị bệnh thứ hai được mô tả ở đây. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng mỗi 2 tuần (ví dụ, trong các tuần 1, 3, 5, 7) trong mỗi chu kỳ 8 tuần, ví dụ, lên tới 96 tuần.

Phân tử kháng thể có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ cao hơn 20mg/min, ví dụ, 20-40mg/min, và tốt hơn là cao hơn hoặc bằng 40mg/min để đạt được liều khoảng 35 đến 440mg/m^2, tốt hơn là khoảng 70 đến 310mg/m^2, và tốt hơn nữa là, khoảng 110 đến 130mg/m^2. Theo nhiều phương án, tốc độ truyền là khoảng 110 đến 130mg/m^2 thu được mức độ khoảng 3mg/kg. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch ở tốc độ thấp hơn 10mg/min, ví dụ, thấp hơn hoặc bằng 5mg/min để đạt được liều là khoảng 1 đến 100mg/m^2, ví dụ, khoảng 5 đến 50mg/m^2, khoảng 7 đến 25mg/m^2, và tốt hơn là, khoảng 10mg/m^2. Theo một số phương án, kháng thể được truyền qua thời gian khoảng 30min.

Cần chú ý rằng các giá trị liều lượng có thể biến đổi theo loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng để làm giảm nhẹ. Cần hiểu rằng với đối tượng cụ thể bất kỳ, phác đồ trị bệnh cụ thể nên được điều trình theo thời giản theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn ucar người dùng hoặc giám sát việc dùng dược phẩm, và mức độ liều dùng được chỉ ra ở đây chỉ là ví dụ điển hình và không có mục đích làm giới hạn phạm vi hoặc thực tiễn của dược phẩm được bảo hộ.

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

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

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

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

Sử dụng phân tử kháng thể kháng-LAG-3

Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được bộc lộ ở đây có tác dụng chẩn đoán, cũng như trị bệnh và dự phòng *in vitro và in vivo*. Ví dụ, các phân tử này có thể được dùng trong nuôi cấy tế bào, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ, đối tượng là người, ví dụ, *in vivo*, để tăng cường miễn dịch. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, ví dụ, bằng cách phong bế LAG-3 (ví dụ, bằng cách phong bế LAG-3 gắn kết với phân tử MHC hoặc các phối tử khác).

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều hòa đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng kháng thể, phân tử được mô tả ở đây, sao cho đáp ứng miễn dịch trong đối tượng được biến đổi. Theo một phương án, đáp ứng miễn dịch được tăng cường, kích thích hoặc tăng cường điều hòa. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 phục hồi, tăng cường hoặc kích thích phản ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, ví dụ, interleukin-2 (IL-2) hoặc interferon-gamma (IFN-γ), tạo ra phản ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên trong đối tượng. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là phản ứng chống khối u. Các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây là phù hợp để điều trị cho bệnh nhân là người mắc rối loạn có thể được điều trị bằng các làm tăng đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào T. Ví dụ, phân tử kháng thể

kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp, có thể được dùng cho đối tượng để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán các rối loạn, chẳng hạn như ung thư (ung thư tế bào hắc tố hoặc ung thư gan), hoặc rối loạn nhiễm trùng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dùng bao gồm người và động vật không phải người. Theo một phương án, đối tượng là con người, ví dụ, bệnh nhân là người mắc rối loạn hoặc tình trạng đặc trưng bởi hoạt động của LAG-3 bất thường. Thuật ngữ "động vật không phải người" theo sáng chế bao gồm động vật có vú và động vật không phải động vật có vú, chẳng hạn như linh trưởng không phải người. Theo một phương án, đối tượng là người. Theo một phương án, đối tượng là bệnh nhân là người cần tăng cường đáp ứng miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, ung thư hoặc rối loạn nhiễm trùng được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ suy giảm miễn dịch. Ví dụ, đối tượng đang trải qua hoặc đã trải qua điều trị hóa trị liệu và/hoặc phương pháp phóng xạ. Cách khác, hoặc kết hợp, đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ suy giảm miễn dịch là kết quả của việc nhiễm trùng. Ví dụ, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây có thể tăng cường một số hoạt tính miễn dịch. Theo một phương án, đối tượng tăng số lượng hoặc hoạt tính của tế bào T xâm nhập khối u (TIL). Theo phương án khác, đối tượng tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của interferon-gamma (IFN-γ). Theo phương án khác, đối tượng giảm sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PD-L1. Theo đó, theo phương án khác nhất định, bất kỳ (ví dụ, một, hai, ba, hoặc tất cả) trong số TILs, IFN-γ, CD8, hoặc PD-L1, có thể được sử dụng làm chất đánh dấu sinh học cho liệu pháp miễn dịch kháng-LAG-3 được mô tả ở đây.

Ứng dụng điều trị bệnh

Ung thư

Phong bế LAG-3 bởi kháng thể có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch với các tế bào ung thư ở đối tượng. Tương ứng với CD4, LAG-3 tương tác với các phân tử MHC lớp II nhưng, không giống CD4, LAG-3 không tương tác với virut gây miễn dịch của người gp120 protein (Baixeras *et al.* (1992) *J. Exp. Med.* 176:327-337). Các nghiên cứu chỉ ra rằng gắn kết đặc hiệu và trực tiếp của LAG-3 với MHC lớp II trên bề mặt tế bào (Huard *et al.* (1996) *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186). Tương tác LAG-3/MHC lớp II đóng vay trò điều hòa giảm kích thích phụ thuộc kháng nguyên của các tế bào lympho T $CD4^+$ và $CD8^+$. Việc bổ sung các kháng thể kháng-LAG-3 có thể tạo ra việc tăng tăng

sinh tế bào T, biểu hiện cao hơn các kháng nguyên hoạt hóa chẳng hạn như CD25, và nồng độ cao hơn các xytokin chẳng hạn như interferon-gamma và interleukin-4 (Huard *et al.* (1994) *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221). Vùng nội bào chất của LAG-3 có thể tương tác với LAP, phân tử truyền tín hiệu bao gồm giảm điều hòa của con đường hoạt hóa CD3/TCR (Iouzalen *et al.* (2001) *Eur. J. Immunol.* 31:2885-2891). Ngoài ra, LAG-3 đóng góp vào hoạt tính ức chế của tế bào T điều hòa $CD4^+CD25^+$ (T_{reg}). Các tế bào T_{reg} biểu hiện LAG-3 khi hoạt hóa và các kháng thể đối với ức chế LAG-3 bởi các tế bào T_{reg} được cảm ứng (Huang, C. *et al.* (2004) *Immunity* 21:503-513). LAG-3 cũng có thể điều hòa âm tính cân bằng nội môi tế bào T bằng các tế bào T điều hòa theo cả cơ chế phụ thuộc tế bào T và độc lập tế bào T (Workman, C. J. and Vignali, D. A. (2005) *J. Immunol.* 174:688-695). Do đó, ức chế LAG-3 có thể tạo ra sự tăng đáp ứng miễn dịch.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị (ví dụ, giảm hoặc ức chế) ung thư hoặc khối u ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp, ví dụ, với một hoặc nhiều chất hoặc phương thức. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng riêng lẻ để ức chế tăng trưởng của khối u ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: tiêu chuẩn điều trị chăm sóc (ví dụ, đối với ung thư hoặc rối loạn nhiễm trùng), kháng thể khác, chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, chất hoạt hóa phân tử đồng kích thích hoặc chất ức chế của phân tử chất ức chế); vắc-xin, ví dụ, vắc-xin điều trị ung thư; hoặc dạng khác của liệu pháp miễn dịch tế bào, như được mô tả dưới đây. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất điều hòa của phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích) hoặc chất điều hòa của phân tử ức chế (ví dụ, chất ức chế của chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch), ví dụ, như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, các phương pháp phù hợp để điều trị ung thư *in vivo*. Để thu được sự tăng cường đặc hiệu kháng nguyên của miễn dịch, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng cùng với kháng nguyên mong muốn. Khi các kháng thể đối với LAG-3 được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất, chế phẩm kết hợp có thể được dùng theo thứ tự hoặc đồng thời.

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

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng, ví dụ, giảm hoặc cải thiện, tình trạng hoặc rối loạn tăng sinh cao (ví dụ, ung thư), ví dụ, khối u rắn, ung thư máu, u mô mềm, hoặc tổn thương di căn, ở đối tượng. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng một hoặc nhiều phân tử kháng thể kháng LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất khác hoặc phương thức trị bệnh khác.

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

Các ví dụ về ung thư mà sự tăng trưởng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây bao gồm các bệnh ung thư thông thường là đáp ứng với trị liệu miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn về các bệnh ung thư được ưu tiên để điều trị bao gồm ung thư tế bào hắc tố (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố giai đoạn tiến triển (ví dụ, giai đoạn II-IV) hoặc ung thư tế bào hắc tố dương tính HLA-A2), ung thư tuyến tụy (ví dụ, ung thư tuyến tụy tiến triển), khối u rắn, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú di căn, ung thư vú mà không biểu hiện một, hai hoặc tất cả các thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, hoặc Her2/neu, ví dụ, ung thư vú âm tính bộ ba), và ung thư biểu mô tế bào thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển (ví dụ, giai đoạn IV) hoặc ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC)). Ngoài ra, các khối ung thư tế bào hắc tố dai dẳng

hoặc tái phát có để được điều trị bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được mô tả ở đây.

Các ví dụ về các bệnh ung thư khác có thể điều trị bao gồm, ví dụ, khối u rắn, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt dai dẳng hoocmon), ung thư ruột, ung thư phổi (ví dụ, ung thư không phổi tế bào nhỏ), ung thư xương, ung thư da, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy HPV+), ung thư tế bào hắc tố nhãn cầu hoặc ngoài da, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, ung thư tế bào Merkel, khối u rắn ở trẻ em, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bể thận, u hệ thần kinh trung ương (CNS), hình thành mạch khối u, khối u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacom Kaposi, ung thư biểu bì, hoặc ung thư tế bào vảy hoặc u máung thư tế bào hắc tố, ví dụ, u lympho Hodgkin, u lympho không-Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacom mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính bao gồm bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, bệnh bạch cầu myeloit mạn tính, bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính, bệnh bạch cầu lymphocytic mạn tính (ví dụ, bệnh bạch cầu lympho mạn tính dai dẳng hoặc tái phát), khối u rắn ở trẻ em, u lympho, đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bể thận, u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lympho CNS nguyên phát, hình thành mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacom Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lympho tế bào T, các ung thư do môi trường bao gồm các bệnh ung thư mà gây ra bởi amiăng (ví dụ, u trung biểu mô), và tổ hợp các bệnh ung thư này. Việc điều trị các bệnh ung thư di căn, ví dụ, ung thư di căn mà biểu hiện các phân tử MHC lớp II hoặc LAG-3, có thể có hiệu quả khi sử dụng phân tử kháng thể được mô tả ở đây.

Khi không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, bệnh nhân có nhiều khả năng để đáp ứng điều trị bằng kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với các phân tử kháng thể kháng-PD-1 hoặc PD-L1 (tùy chọn kết hợp với một hoặc nhiều chất như được mô tả ở đây) nếu bệnh nhân mắc ung thư mà biểu hiện PD-L1 cao, và/hoặc ung thư là bị xâm nhập bởi các tế bào miễn dịch kháng khối u, ví dụ, các TIL.

Các tế bào miễn dịch kháng khối u có thể dương tính với CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ; do đó mức độ CD8, PD-L1, và/hoặc IFN-γ có thể dùng làm chỉ báo cho mức độ TIL trong môi trường vi mô. Theo phương án nhất định, môi trường vi mô ung thư được dùng để chỉ dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ.

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

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

Theo một số phương án, mẫu ung thư được xác định là dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Phép đo này có thể chia thành hai ngưỡng: khi tế bào riêng lẻ được xác định là dương tính, và khi toàn bộ mẫu được xác định là dương tính. Thứ nhất, phép đo có thể đo, trong tế bào riêng lẻ, mức độ của PD-L1, CD8, và/hoặc IFN-γ. Theo một số phương án, tế bào dương tính với một hoặc nhiều chất chỉ thị này là tế bào mà có mức độ của chất chỉ thị cao hơn so với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu. Ví dụ, theo

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

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

Sự xác định các tập con gồm bệnh nhân dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ, như được thể hiện trong Ví dụ 4 ở đây, bộc lộ nhóm phụ nhất định gồm các bệnh nhân có khả năng đáp ứng với phương pháp trị bệnh bằng kháng thể PD-1. Ví dụ, nhiều bệnh nhân ung thư vú IM-TN (điều hòa miễn dịch, âm tính bộ ba) dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ. Ung thư vú IM-TN được mô tả trong, ví dụ, Brian D. Lehmann *et al.*, "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", *J Clin Invest.* Jul 1, 2011; 121(7): 2750–2767. Ung thư vú âm tính bộ ba là ung thư mà không biểu hiện thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR) và Her2/neu. Các bệnh ung thư này khó để điều trị bởi vì thông thường chúng không đáp ứng với các chất đích ER, PR, và Her2/neu. Ung thư vú âm tính bộ ba còn được chia nhỏ thành các lớp khác nhau, một trong số chúng điều hòa miễn dịch. Như được mô tả trong Lehmann *et al.*, ung thư vú IM-TN được làm giàu bằng các yếu tố tham gia vào quá trình tế bào miễn dịch, ví dụ, một hoặc nhiều tín hiệu tế bào miễn dịch (ví dụ, con đường TH1/TH2, con đường tế bào NK, con đường tạo tín hiệu tế bào B, con đường DC, và tạo tín hiệu thụ thể tế bào T), tạo tín hiệu xytokin (ví dụ, con đường xytokin, con đường IL-12, và con đường IL-7), xử lý và trình diện kháng nguyên, tạo tín hiệu qua con đường truyền tín hiệu miễn dịch trong nhân (ví dụ, tạo tín hiệu NFKB, TNF, và JAK/STAT), các gen tham gia vào chức năng tế bào T, sao chép miễn dịch, phản ứng interferon (IFN) và xử lý kháng nguyên. Theo đó, theo một số phương án, ung

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

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

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

Ngoài ra, sáng chế bộc lộ các phương pháp thử nghiệm ung thư đối với PD-L1, và sau đó điều trị ung thư bằng kháng thể LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với kháng thể PD-1. Như được mô tả trong Ví dụ 5 ở đây, mẫu ung thư có để được thử nghiệm cho các

mức độ protein PD-L1 hoặc mức độ mARN. Mẫu có các mức PD-L1 (protein hoặc mARN) cao hơn giá trị tham chiếu hoặc tế bào đối chứng (ví dụ, tế bào không mắc ung thư) có thể được xác định là dương tính PD-L1. Theo đó, theo một số phương án, kháng thể LAG-3, ví dụ, kháng thể LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với kháng thể PD-1, (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư) được dùng cho bệnh nhân mắc, hoặc được xác định là mắc, ung thư dương tính với PD-L1. Ung thư có thể là, ví dụ, ung thư tuyến (ACA) phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) NSCLC, hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

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

Theo, ví dụ, Ví dụ 4 ở đây, phát hiện rằng ung thư dạ dày nhất định dương tính bộ ba với PD-L1/CD8/IFN-γ cũng dương tính với PIK3CA. Theo đó, theo một số phương án, ung thư có thể được điều trị bằng phân tử kháng thể kháng LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD1 (tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, hoặc phân tử kháng thể kháng-PD-L1) và chất ức chế PIK3CA. Các chất điển hình trong mục này được mô tả trong Stein RC (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". Endocrine-related Cancer 8 (3): 237–48 và Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159–85.

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

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

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

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

Theo một số phương án, các liệu pháp ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc (hoặc được xác định là mắc) ung thư có liên quan đến nhiễm trùng, ví dụ, nhiễm trùng virut hoặc vi khuẩn. Các bệnh ung thư điển hình bao gồm ung thư cổ tử cung, ung thư hậu môn, ung thư tế bào vảy đầu và cổ do HPV, u nhủ thực quản do HPV, u lympho do HHV6, u lympho do EBV (bao gồm u lympho Burkitt), u lympho Gastric MALT, u lympho MALT do nhiễm trùng khác, HCC, sacom Kaposi. Theo các phương án khác, ung thư là ung thư máu bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng để điều trị ung thư và ung thư tế bào hắc tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính bao gồm nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính tế bào B ("BALL"), bệnh bạch cầu lymphoid cấp tính tế bào T ("TALL"), bệnh bạch cầu lymphoid cấp tính (ALL); một hoặc nhiều bệnh bạch cầu mạn tính bao gồm nhưng không giới hạn ở, ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL); các bệnh ung thư máu hoặc tình trạng máu khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ,

bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, u tế bào đuôi gai tương bào trần, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B khuếch tán lớn, u lympho Follicular, bệnh bạch cầu tế bào Hairy, u lympho follicular tế bào lớn hoặc tế bào nhỏ, tình trạng tăng sinh lympho ác tính, u lympho MALT, u lympho tế bào phủ, u lympho vùng Marginal, đa u tủy, loạn sản tủy xương và hội chứng loạn sản tủy xương, u lympho không Hodgkin, u lympho, u tế bào đuôi gai dạng tương bào, tăng sinh globulin đại phân tử Waldenstrom, và "bệnh preleukemia" là tập hợp đa dạng của các tình trạng máu thống nhất bởi sự sản xuất không hiệu quả (hoặc loạn sản) của các tế bào máu dạng tủy, và tương tự.

Theo một phương án, ung thư là ung thư tế bào hắc tố, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố tiến triển. Theo một phương án, ung thư là ung thư tế bào hắc tố tiến triển hoặc không thể cắt bỏ mà không đáp ứng với các liệu pháp khác. Theo các phương án khác, ung thư là ung thư tế bào hắc tố có đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600). Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng sau khi điều trị bằng kháng thể kháng-CTLA4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib).

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

Chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-LAG-3 với vắc-xin ung thư

Phân tử kháng thể LAG-3 có thể kết hợp với chất gây miễn dịch, chẳng hạn như các tế bào ung thư, kháng nguyên khối u được tinh chế (bao gồm các protein tái tổ hợp, peptit, (ví dụ, peptit HLA-A2),và các phân tử cacbohydrat), tế bào, và các tế bào được chuyển nhiễm bằng các gen mã hóa xytokin kích thích miễn dịch (He *et al.* (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Các ví dụ không giới hạn về các vắc-xin chống khối u mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, các peptit của kháng nguyên ung thư tế bào hắc tố, chẳng hạn như các peptit của gp100, kháng nguyên MAGE, Trp-2, MART1 và/hoặc tyrosinaza, các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF, vắc-xin trên cơ sơ ADN, vắc-xin trên cơ sơ ARN, và vắc-xin trên cơ sở truyền nạp virut. Vắc-xin chống ung thư có thể là để dự phòng hoặc trị bệnh.

Phong bế LAG-3 có thể kết hợp với phương thức tiêm chủng. Nhiều chiến lược thử nghiệm cho tiêm chủng chống các khối u đã được đặt ra (xem Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO

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

Phong bế LAG-3 có thể được sử dụng liên hợp với tập hợp protein tái tổ hợp và/hoặc peptit được biểu hiện trong khối u để tạo đáp ứng miễn dịch cho các protein này. Các protein này thông thường được xem xét bởi hệ miễn dịch tự kháng nguyên và do đó chịu được chúng. Kháng nguyên khối u cũng có thể bao gồm protein telomeraza, cần thiết để tổng hợp các đoạn cuối của nhiễm sắc thể và được biểu hiện ở hơn 85% ung thư ở người và chỉ ở một số mô sinh dưỡng (Kim, N *et al.* (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Các mô tế bào soma này có thể được bảo vệ khỏi sự tấn công miễn dịch do các phương tiện khác). Kháng nguyên khối u cũng có thể là "kháng nguyên mới" được biểu hiện trong các tế bào ung thư do đột biến soma thay đổi trình tự protein hoặc tạo ra các protein dung hợp giữa hai trình tự không liên quan (ví dụ, bcr-abl ở nhiễm sắc thể Philadelphia), hoặc idiotyp từ các khối u tế bào B.

Các vắc-xin chống khối u khác có thể bao gồm các protein từ các virut liên quan trong ung thư ở người như virut Human Papilloma (HPV), virut Hepatitis (HBV và HCV), virut Epstein–Barr (EBV) và Kaposi's Herpes Sarcoma Virus (KHSV). Các dạng khác của kháng nguyên đặc hiệu khối u mà có thể được sử dụng trong liên hợp với phong bế LAG-3 được tinh chế protein sốc nhiệt (HSP) được phân lập từ mô khối u tự thân. Các protein sốc nhiệt này chứa các mảnh protein từ các tế bào khối u và HSP này có hiệu quả cao ở việc vận chuyển đến các tế bào trình diện kháng nguyên để suy ra tính miễn dịch khối u (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. *et al.* (1997) *Science* 278:117-120).

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

bằng các phương tiện di truyền để biểu hiện các kháng nguyên khối u này. DC cũng được dung hợp trực tiếp vào tế bào khối u cho mục đích miễn dịch (Kugler, A. *et al.* (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Đối với phương pháp tiêm chủng, miễn dịch hóa DC có thể được kết hợp có hiệu quả với phong bế LAG-3 để hoạt hóa nhiều phản ứng chống khối u mạnh hơn.

Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp còn bao gồm chất ức chế hoặc chất hoạt hóa của chất điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-L1), chất điều hòa TIM-3 (ví dụ, chất hoạt hóa hoặc chất ức chế TIM-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-TIM-3), hoặc chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng-CTLA-4), hoặc bất kỳ tổ hợp của chúng.

Phong bế LAG-3 cũng có thể kết hợp với điều trị ung thư tiêu chuẩn. Phong bế LAG-3 có thể được kết hợp có hiệu quả với phác đồ hóa trị liệu. Trong các trường hợp này, có thể có khả năng giảm liều lượng của các chất phản ứng hóa trị liệu được dùng (Mokyr, M. *et al.* (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Theo phương án nhất định, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa trị liệu, chất trị bệnh chống ung thư khác (ví dụ, chất trị bệnh có mục tiêu chống ung thư, hoặc các thuốc hủy u), chất gây độc tế bào, chất điều trị trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, xytokin), quy trình phẫu thuật và/hoặc phóng xạ. Chất gây độc tế bào điện hình có thể được sử dụng kết hợp bao gồm chất chống vi cấu trúc hình ống, chất ức chế topoisomeraza, chất chống chuyển hóa, chất ức chế phân bào, chất tạo alkyl, chất chống u bướu, vinca alkaloit, tác nhân xen vào giữa, các chất có khả năng cản trở con đường truyền tín hiệu, các chất thúc đẩy sự gây chết tế bào theo chương trình, chất ức chế proteosom, và phóng xạ (ví dụ, chiếu xạ một phần hoặc toàn bộ cơ thể).

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

Các chế phẩm kết hợp không giới hạn điển hình và việc sử dụng các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm dưới đây.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất điều hòa phân tử đồng kích thích hoặc phân tử ức chế, ví dụ, phối tử hoặc thụ thể đồng ức chế.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử đồng kích thích, ví dụ, chất chủ vận có liên quan đến tín hiệu dương bao gồm miền đồng kích thích của CD28, CD27, ICOS và GITR.

Chất chủ vận GITR điển hình bao gồm, ví dụ, protein dung hợp GITR và kháng thể kháng-GITR (ví dụ, kháng thể kháng-GITR hóa trị kép) chẳng hạn như, ví dụ, protein dung hợp GITR được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số: 6,111,090, bằng sáng chế Châu Âu số: 090505B1, bằng sáng chế Mỹ số: 8,586,023, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2010/003118 và 2011/090754, hoặc kháng thể kháng-GITR được mô tả, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số: 7,025,962, bằng sáng chế Châu Âu số: 1947183B1, bằng sáng chế Mỹ số: 7,812,135, bằng sáng chế Mỹ số: 8,388,967, bằng sáng chế Mỹ số: 8,591,886, bằng sáng chế Châu Âu số: EP 1866339, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2011/028683, Công bố đơn quốc tế PCT số:WO 2013/039954, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO2005/007190, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2007/133822, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO2005/055808, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 99/40196, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2001/03720, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO99/20758, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO2006/083289, Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2005/115451, bằng sáng chế Mỹ số: 7,618,632, và Công bố đơn quốc tế PCT số: WO 2011/051726.Một kháng thể kháng-GITR điển hình là TRX518.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế của phân tử ức chế (ví dụ, chất ức chế của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, thuật ngữ "điểm kiểm tra miễn dịch" nghĩa là nhóm phân tử trên bề mặt tế bào của tế bào T CD4 và CD8. Các phân tử này có thể dùng có hiệu quả như "phanh" để giảm điều hòa hoặc ức chế đáp ứng

miễn dịch chống khối u. Phân tử điểm kiểm tra miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Programmed Death 1 (PD-1), kháng nguyên tế bào lympho T gây độc tế bào 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, LAG-3 và TIM-3, ức chế trực tiếp tế bào miễn dịch, chất điều trị miễn dịch có thể hoạt động như chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch hữu dụng theo các phương pháp của sáng chế, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế của PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), và/hoặc TGFR beta. Sự ức chế của phân tử ức chế có thể được tiến hành bằng cách ức chế ở mức độ ADN, ARN hoặc protein. Theo nhiều phương án, axit nucleic ức chế (ví dụ, dsARN, siARN hoặc shARN), có thể được sử dụng để ức chế sự biểu hiện của phân tử ức chế. Theo phương án khác, chất ức chế của tín hiệu ức chế là, polypeptit ví dụ, phối tử hòa tan, hoặc kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn kết với phân tử ức chế. Phân tử kháng thể TIM-3 điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, MBG220, MBG227, và MBG219. Chất ức chế TIGIT điển hình bao gồm, nhưng không giớ hạn ở, 10A7 và 1F4 (Roche).

Các ví dụ về chất điều hòa khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, B7-H5, ENTPD1, ENTPD2, SIGGIR, B7-1, B7-2, VSIG4, TIM-1, CD200, RANKL, và P2X7.

Theo một phương án, chất ức chế là phối tử hòa tan (ví dụ, CTLA-4-Ig hoặc TIM-3-Ig), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thế gắn kết với PD-L1, PD-L2 hoặc CTLA4. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng kết hợp với kháng thể kháng-CTLA-4, ví dụ, ipilimumab. Các kháng thể kháng-CTLA4 điển hình bao gồm Tremelimumab (kháng thể đơn dòng IgG2 sẵn có từ Pfizer, đã biết trước đây là ticilimumab, CP-675,206); và Ipilimumab (kháng thể CTLA-4, cũng được biết là MDX-010, CAS No. 477202-00-9). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng sau khi điều trị, ví dụ, sau khi điều trị ung thư tế bào hắc tố, bằng kháng thể kháng-CTLA4 (ví dụ, ipilimumab) có hoặc không có chất ức chế BRAF (ví dụ, vemurafenib hoặc dabrafenib). Theo một phương án, kháng thể kháng-CTLA-4, ví dụ, ipilimumab, được dùng ở liều khoảng 3mg/kg. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng kết hợp ở liều từ khoảng 20 đến 800mg, ví dụ, khoảng 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng mỗi 2 tuần (ví dụ, trong các tuần 1, 3, 5, 7) trong mỗi chu kỳ 8 tuần, ví dụ, lên tới 96 tuần.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1. Liều lượng điển hình có thể được sử dụng bao gồm liều phân tử kháng thể kháng-PD-1 là khoảng 1 đến 10mg/kg, ví dụ, 3mg/kg. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng trong chế phẩm kết hợp ở liều từ khoảng 20 đến 800mg, ví dụ, khoảng 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng mỗi 2 tuần (ví dụ, trong các tuần 1, 3, 5, 7) trong mỗi chu kỳ 8 tuần, ví dụ, lên đến 96 tuần.

Phân tử ức chế miễn dịch, ví dụ, PD-1 và LAG-3, có thể điều hòa, ví dụ, theo cách hiệp đồng, T chức năng tế bào T để thúc đẩy trốn miễn dịch khối u. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-TIM-3. Theo phương án khác nữa, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-L1. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 và kháng thể kháng TIM-3. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng-PD-1 và kháng thể kháng-PD-L1. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng-PD-L1. Chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây có thể được dùng riêng biệt, ví dụ, như kháng thể riêng biệt, hoặc được liên kết, ví dụ, như phân tử kháng thể đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM (ví dụ, chất ức chế CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-1, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM-1. Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với chất ức chế CEACAM-5, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-CEACAM-5. Theo một phương án, kháng thể đặc hiệu kép bao gồm phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và kháng thể kháng-PD-1 hoặc kháng-LAG-3 được dùng. Theo phương án khác nhất định, chế phẩm kết hợp của các kháng thể được trích dẫn ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn). Tính hiệu quả của các chế phẩm kết hợp nói trên có thể được kiểm tra ở các mẫu động vật đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, mẫu động vật để kiểm tra độ hiệu quả hiệp đồng về kháng-LAG-3 và kháng-PD-1 được mô tả, ví dụ, trong Woo *et al.* (2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27). Theo một phương án, chất ức chế của CEACAM (ví dụ,

CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5) là phân tử kháng thể kháng-CEACAM. Không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, CEACAM-1 được mô tả là phối tử và đối tác của TIM-3 (xem ví dụ, WO 2014/022332). Hiệu quả hiệp đồng in vivo của chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-TIM-3 và kháng-CEACAM-1 được phát hiện trong mẫu ung thư mô ghép khác loại (*xem* ví dụ, WO 2014/022332). Khối u được tin để sử dụng CEACAM-1 hoặc CEACAM-5 để ức chế hệ miễn dịch, như được mô tả trong, ví dụ, Markel *et al*. *J Immunol*. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. *J Immunol*. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. *Immunology*. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. *Mol Cancer Ther*. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. *J Immunol*. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. *PLoS One*. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529. Do đó, các chất ức chế CEACAM có thể được sử dụng với các chất điều hòa miễn dịch khác được mô tả ở đây (ví dụ, các chất ức chế kháng LAG-3,kháng-PD-1 hoặc kháng-TIM-3) để tăng cường đáp ứng miễn dịch chống ung thư, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố, ung thư phổi (ví dụ, NSCLC), ung thư bàng quang, ruột kết hoặc buồng trứng, hoặc các bệnh ung thư khác như được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế CEACAM là kháng thể kháng-CEACAM-1 như được mô tả trong WO 2010/125571, WO 2013/82366 và WO 2014/022332, ví dụ, kháng thể đơn dòng 34B1, 26H7, và 5F4 hoặc dạng tái tổ hợp của nó, như được mô tả trong, ví dụ, US 2004/0047858, US 7,132,255 và WO 99/52552. Theo phương án khác, kháng thể kháng-CEACAM là phân tử kháng thể kháng-CEACAM-1 và/hoặc kháng-CEACAM-5 như được mô tả trong, ví dụ, WO 2010/125571, WO 2013/054331 và US 2014/0271618.

Theo một số phương án, phân tử ức chế miễn dịch LAG-3 và PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể) được dùng kết hợp với nhau, ví dụ, để điều trị ung thư. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân có tiến triển (ví dụ, đã trải qua tăng trưởng khối u) trong suốt quá trình điều trị bằng chất ức chế PD-1 (ví dụ, phân tử kháng thể như được mô tả ở đây) và/hoặc chất ức chế PD-L1 (ví dụ, phân tử kháng thể). Theo một số phương án, tiếp theo là phương pháp điều trị bằng phân tử kháng thể PD-1 và/hoặc phân tử kháng thể PD-L1, và phân tử ức chế miễn dịch LAG-3 (ví dụ, kháng thể) được thêm vào phương pháp điều trị. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với xytokin, ví dụ, interleukin-21, interleukin-2, hoặc interleukin 15. Theo phương án khác nhất định, chế phẩm kết hợp của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 và

xytokin được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư như được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn hoặc ung thư tế bào hắc tố).

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

Các ví dụ khác về chế phẩm kết hợp là kháng thể kháng-LAG-3 kết hợp với decarbazin để điều trị ung thư tế bào hắc tố. Ví dụ khác về chế phẩm kết hợp là phân tử kháng thể kháng-LAG-3 kết hợp với interleukin-2 (IL-2) để điều trị ung thư tế bào hắc tố. Theo một phương án phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể kết hợp với IL-21. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, việc sử dụng kết hợp phong bế LAG-3 và hóa trị liệu là việc gây chết tế bào, được tin rằng là được tạo điều kiện bởi việc chết tế bào, đó là hệ quả của việc gây độc tế bào của hầu hết các hợp chất hóa trị liệu, có thể tạo ra mức độ tăng kháng nguyên khối u trong con đường biểu hiện kháng nguyên. Các liệu pháp kết hợp khác có thể tạo thành hiệp đồng với phong bế LAG-3 qua gây chết tế bào là phóng xạ, phẫu thuật, và thiếu hụt hoocmon. Mỗi phương thức này tạo ra nguồn kháng nguyên ở vật chủ. Chế ức chế sự hình thành mạch cũng có thể kết hợp với phong bế LAG-3. Sự ức chế hình thành mạch dẫn đến việc chết tế bào khối u mà có thể nạp kháng nguyên khối u vào con đường biểu hiện kháng nguyên vật chủ.

Kháng thể phong bế LAG-3 cũng có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể đặc hiệu kép. Các kháng thể đặc hiệu kép có thể được sử dụng để nhắm đích hai kháng nguyên riêng biệt. Ví dụ các kháng thể đặc hiệu kép kháng nguyên kháng thụ thể Fc/kháng khối u (ví dụ, Her-2/neu) được sử dụng để nhắm đích đại thực bào tới các vị trí của khối u. Việc nhắm đích này có thể có hiệu quả hoạt hóa phản ứng đặc hiệu khối u hơn. Cánh của tế bào T của các phản ứng này được tăng cường bằng cách sử dụng phong bế LAG-3. Ngoài ra, kháng nguyên có thể được vận chuyển trực tiếp đến DC bằng việc sử dụng kháng thể đặc hiệu kép mà gắn kết với kháng nguyên khối u và chất chỉ thị bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào đuôi gai.

Các khối u tránh sự giám sát miễn dịch vật chủ bởi lượng lớn các cơ chế. Nhiều cơ chế này có thể bị vượt qua bởi sự bất hoạt protein được biểu hiện bởi khối u và ức

chế miễn dịch. Chúng bao gồm trong số TGF-beta (Kehrl, J. *et al.* (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), và Fas ligand (Hahne, M. *et al.* (1996) *Science* 274: 1363-1365). Các kháng thể với từng đơn vị này có thể được sử dụng kết hợp với kháng-LAG-3 để chống lại hiệu ứng của chất ức chế miễn dịch và đáp ứng miễn dịch khối u vật nhận bởi vật chủ.

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

Các điều trị điển hình khác có thể được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả trong phần được đặt tên "Các liệu pháp kết hợp" dưới đây.

Trong tất cả các phương pháp trên, phong bế LAG-3 có thể kết hợp với các dạng liệu pháp miễn dịch khác chẳng hạn như điều trị xytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), hoặc liệu pháp kháng thể đặc hiệu kép, liệu pháp này đề xuất việc trình diện kháng nguyên khối u được tăng cường (xem, ví dụ, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2:1121-1123).

Các phương pháp dùng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả bên dưới. Liều lượng phù hợp của phân tử được sử dụng sẽ phụ thuộc vào tuổi và trọng lượng của đối tượng và dược chất cụ thể được sử dụng. Liều lượng và phác đồ điều trị của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng bằng cách tiêm (ví dụ, qua da hoặc theo đường tĩnh mạch) ở liều khoảng 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5 mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg, hoặc khoảng 10mg/kg, khoảng 20mg/kg, khoảng 30mg/kg, hoặc khoảng 40mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể

kháng-LAG-3 được dùng ở liều khoảng 1-3mg/kg, hoặc khoảng 3-10mg/kg. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng ở liều khoảng 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15, hoặc 5-20mg/kg. Lịch dùng liều có thể biến đổi từ ví dụ, một lần một tuần đến 2, 3, hoặc 4 tuần một lần. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng ở liều từ khoảng 10 đến 20mg/kg cách tuần.

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

Liệu pháp kết hợp bổ sung

Phân tử kháng thể kháng LAG-3 có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp khác. Ví dụ, liệu pháp kết hợp có thể bao gồm dược phẩm theo sáng chế đồng bào chế với, và/hoặc đồng sử dụng với, một hoặc nhiều chất trị bệnh bổ sung khác, ví dụ, một hoặc nhiều chất chống ung thư, chất gây độc tế bào hoặc kìm tế bào, điều trị hoocmon, vắc-xin, và/hoặc các chất trị bệnh miễn dịch khác. Theo phương án khác, phân tử kháng thể được dùng kết hợp với phương thức điều trị bệnh khác, bao gồm phẫu thuật, phóng xạ, phẫu thuật lạnh, và/hoặc liệu pháp nhiệt. Các trị liệu kết hợp này có thể thuận tiện sử dụng liều lượng thấp hơn của các chất trị bệnh được dùng, do đó tránh được các độc tính có khả năng hoặc biến chứng có liên quan đến các trị liệu đơn khác nhau. Theo một phương án, kháng thể kháng-LAG-3 được dùng kết hợp với các liệu pháp được bộc lộ ở đây ở liều từ khoảng 20 đến 800mg, ví dụ, khoảng 20, 80, 240, hoặc 800mg. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được dùng hàng tuần, 2 tuần (ví dụ, trong các tuần 1, 3, 5, 7) trong mỗi chu kỳ 8 tuần, ví dụ, lên đến 96 tuần.

Theo một phương án, dược phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với các phân tử kháng thể khác, ví dụ, một hoặc nhiều trong số: kháng thể được mô tả ở đây, chất hóa trị bệnh, chất gây độc tế bào, phương thức phẫu thuật hoặc và/hoặc xạ trị. Các chất hóa trị bệnh và/hoặc gây độc tế bào điển hình có thể được dùng kết hợp với bao gồm các chất chống vi quản, chất ức chế topoisomeraza, chất chống chuyển hóa, chất

ức chế phân bào, chất tạo alkyl, tác nhân xen vào giữua, chất có khả năng cản trở con đường truyền tín hiệu, chất thúc đẩy sự gây chết tế bào theo chương trình và xạ trị. Các phân tử kháng thể khác điển hình có thể được dùng kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế điểm kiểm soát (ví dụ, PD-1, PD-L1); kháng thể kích thích tế bào miễn dịch (ví dụ, kháng thể GITR hoặc CD137 chủ vận); các kháng thể chống ung thư (ví dụ, rituximab (Rituxan® hoặc MabThera®), trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbitux®), trong số các chất khác.

Thuật ngữ "kết hợp với," không có ý định bao hàm phép trị liệu hoặc chất điều trị được dùng ở cùng thời điểm và/hoặc được bào chế để vận chuyển cùng nhau, mặc dù các phương pháp vận chuyển này nằm trong giới hạn được mô tả ở đây. Các phân tử kháng thể kháng LAG-3 có thể được dùng đồng thời với, trước, hoặc liên tiếp, một hoặc nhiều trị liệu bổ sung hoặc chất trị bệnh khác. Phân tử kháng thể kháng LAG-3 và chất khác hoặc phương thức trị bệnh có thể được dùng theo thứ tự bất kỳ. Thông thường, mỗi chất sẽ được dùng ở liều và/hoặc theo lịch trình thời gian xác định cho chất đó. Chất trị bệnh bổ sung sẽ được đánh giá cao trong tương lai, được sử dụng trong chế phẩm kết hợp này cùng nhau trong dược phẩm đơn hoặc được dùng tách biệt trong các dược phẩm khác nhau. Thông thường, các chất trị bệnh bổ sung được trông đợi sử dụng trong chế phẩm kết hợp được dùng ở mức độ không vượt quá mức độ được sử dụng riêng lẻ. Theo một số phương án, mức độ được dùng trong chế phẩm kết hợp thấp hơn mức độ được dùng riêng lẻ. Hiệu quả của hai sự điều trị có thể là bổ sung một phần, bổ sung toàn bộ, hoặc bổ sung tốt hơn. Việc vận chuyển có thể là hiệu quả của điều trị thứ nhất được vận chuyển vẫn có thể được phát hiện khi vận chuyển ở lần điều trị thứ hai.

Phân tử kháng thể có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều trong số các phương thức sẵn có để điều trị ung thư, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: phẫu thuật; liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp chùm bức xạ bên ngoài bao gồm liệu pháp xạ trị bảo giác, ba chiều trong đó trường phóng xạ được thiết kế.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng-LAG-3 được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế của PD-1, PD-L1 và/hoặc PD-L2 đã biết trong lĩnh vực này. Chất đối vận có thể là kháng thể, mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gắn kết miễn dịch, protein dung hợp, hoặc oligopeptit.

Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 khác được chọn từ MDX-1106, Merck 3475 hoặc CT- 011.

Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là chất gắn kết miễn dịch (ví dụ, chất gắn kết miễn dịch bao gồm phần gắn kết ngoại bào hoặc PD-1 của PD-Ll hoặc PD-L2 được dung hợp vào vùng cố định (ví dụ, vùng Fc của trình tự globulin miễn dịch).

Theo một số phương án, chất ức chế PD-Ll là kháng thể kháng-PD-Ll. Theo một số phương án, chất đối kháng gắn kết kháng-PD-Ll được chọn từ YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, hoặc MDX-1105. MDX-1105, cũng được biết là BMS-936559, là kháng thể kháng-PD-Ll được mô tả trong WO2007/005874. Kháng thể YW243.55.S70 (trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được thể hiện lần lượt trong SEQ ID No. 20 và 21) là kháng-PD-Ll được mô tả trong WO 2010/077634.

Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 là Nivolumab. Các tên khác của Nivolumab bao gồm MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, hoặc BMS-936558. Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-1 là Nivolumab (số đăng ký CAS: 946414-94-4). Nivolumab (cũng được đề cập là BMS-936558 hoặc MDX1106; Bristol-Myers Squibb) là kháng thể đơn dòng IgG4 của người đầy đủ mà phong bế đặc hiệu. Nivolumab (dòng 5C4) và các kháng thể đơn dòng của người khác mà gắn kết đặc hiệu với PD-1 được bộc lộ trong US 8,008,449, EP2161336 và WO2006/121168.

Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) là kháng thể đơn dòng IgG1k được làm giống như của người gắn kết với PD-1. Pidilizumab và các kháng thể đơn dòng kháng-PD-1 được làm giống như của người khác được bộc lộ trong WO2009/101611.

Theo các phương án khác, kháng thể kháng-PD-1 là pembrolizumab. Pembrolizumab (tên thương mại Keytruda trước đó là lambrolizumab cũng được biết là MK-3475) đã được bộc lộ, ví dụ, trong Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44.

Các kháng thể kháng-PD-1 khác bao gồm AMP 514 (Amplimmune), LZV178, và LZV181, trong số các kháng thể khác, ví dụ, kháng thể kháng-PD1 được bộc lộ trong US 8,609,089, US 2010028330, và/hoặc US 20120114649.

Theo một số phương án, kháng thể kháng-PD-L1 là MSB0010718C. MSB0010718C (cũng được đề cập đến là A09-246-2; Merck Serono) là kháng thể đơn dòng gắn kết với PD-L1. Pembrolizumab và các kháng thể kháng-PD-L1 được làm giống như của người khác được bộc lộ trong WO2013/079174.

MDPL3280A (Genentech / Roche) là kháng thể đơn dòng IgG1 được tối ưu hóa Fc của người gắn kết với PD-L1. MDPL3280A và các kháng thể đơn dòng của người khác đối với PD-L1 được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số: 7,943,743 và Công bố đơn Mỹ số: 20120039906. Các chất gắn kết kháng-PD-L1 khác bao gồm YW243.55.S70 (vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện ở SEQ ID NO 20 và 21 trong WO2010/077634) và MDX-1105 (cũng được đề cập là BMS-936559, và, ví dụ, các chất gắn kết kháng-PD-L1 được bộc lộ trong WO2007/005874).

Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là AMP-224. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; ví dụ, được bộc lộ trong WO2010/027827 và WO2011/066342), là thụ thể hòa tan dung hợp Fc PD-L2 mà phong bế tương tác giữa PD1 và B7-H1.

Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là MEDI4736.

Liệu pháp ung thư

Các chế phẩm kết hợp điển hình của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất kích thích khác) và tiêu chuẩn điều trị đối với ung thư, bao gồm ít nhất là sau đây.

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, được dùng kết hợp với tiêu chuẩn của chất hóa trị liệu điều trị ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomyxin sulfat (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), thuốc tiêm tiêm busulfan (Busulfex®), capecitabin (Xeloda®), N4-pentoxycacbonyl-5-deoxy-5-floxytidin, carboplatin (Paraplatin®), carmustin (BiCNU®), clorambuxin (Leukeran®), xisplatin (Platinol®), cladribin (Leustatin®), xyclophosphamit (Cytoxan® hoặc Neosar®), xytarabin, xytosin arabinosit (Cytosar-U®), thuốc tiêm xytarabin liposom (DepoCyt®), dacarbazin (DTIC-Dome®), dactinomyxin (Actinomycin D, Cosmegan), daunorubixin hydroclorua (Cerubidine®), thuốc tiêm tiêm daunorubixin xitrat liposom (DaunoXome®), dexamethason, docetaxel (Taxotere®), doxorubixin hydroclorua (Adriamycin®, Rubex®), etoposit (Vepesid®), fludarabin phosphat (Fludara®), 5-floraxin (Adrucil®, Efudex®), flutamit (Eulexin®), tezacitibin, Gemxitabin (diflodeoxycitidin), hydroxyurea (Hydrea®), Idarubixin (Idamycin®), ifosfamit (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginaza (ELSPAR®), leucovorin

canxi, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurin (Purinethol®), metotrexat (Folex®), mitoxantron (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 có cấy ghép carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrat (Nolvadex®), teniposit (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamin (Tirazone®), topotecan hydroclorua để tiêm (Hycamptin®), vinblastine (Velban®), vincristin (Oncovin®), vinorelbin (Navelbine®), ibrutinib, idelalisib, và brentuximab vedotin.

Các chất tạo alkyl điển hình bao gồm, không giới hạn ở, mù tạt nitơ, dẫn xuất etylen, alkyl sulfonat, nitrosourea và triazen): mù tạt uraxin (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demetyldopan®, Desmetyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil mù tạt nitơ®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clomethin (Mustargen®), xyclophosphamit (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamit (Mitoxana®), melphalan (Alkeran®), Clorambuxin (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietylenemelamin (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietylenethiophosphoramin, Temozolomit (Temodar®), thiotepa (Thioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustin (BiCNU®), lomustin (CeeNU®), streptozoxin (Zanosar®), và Dacarbazin (DTIC-Dome®). Các chất tạo alkyl điển hình khác bao gồm, không bị giới hạn ở, Oxaliplatin (Eloxatin®); Temozolomit (Temodar® và Temodal®); Dactinomyxin (cũng được biết là actinomyxin-D, Cosmegen®); Melphalan (cũng được biết là L-PAM, L-sarcolysin, và mù tạt phenylalanin, Alkeran®); Altretamin (cũng được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Carmustin (BiCNU®); Bendamustin (Treanda®); Busulfan (Busulfex® và Myleran®); Carboplatin (Paraplatin®); Lomustin (cũng được biết là CCNU, CeeNU®); Cisplatin (cũng được biết là CDDP, Platinol® và Platinol®-AQ); Clorambuxin (Leukeran®); Xyclophosphamit (Cytoxan® và Neosar®); Dacarbazin (cũng được biết là DTIC, DIC và imidazol cacboxamit, DTIC-Dome®); Altretamin (cũng được biết là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®); Ifosfamit (Ifex®); Prednumustin; Procarbazin (Matulane®); Mecloretamin (cũng được biết là mù tạt nitơ, mustin và mecloetamin hydroclorua, Mustargen®); Streptozoxin (Zanosar®); Thiotepa (cũng được biết là thiophosphoamit, TESPA và TSPA, Thioplex®); Xyclophosphamit (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); và Bendamustin HCl (Treanda®).

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

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

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (RTK)). Chất ức chế tyrosin kinaza điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng biểu bì (EGF) (ví dụ, chất ức chế thụ thể nhân tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor thụ thể - EGFR)), chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF) (ví dụ, chất ức chế thụ thể của nhân tổ tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) (ví dụ, chất ức chế VEGFR-1, chất ức chế VEGFR-2, chất ức chế VEGFR-3)), chất ức chế con đường của nhân tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet derived growth factor -

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

Theo phương án khác nhất định, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với chất ức chế nhân tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), bao gồm nhưng không giới hạn ở, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); Brivanib alaninat (BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-Flo-2-metyl-1*H*-indol-5-yloxy)-5-

metylpyrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); Sunitinib malat (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Vatalanib dihydroclorua (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® hoặc AZD6474); Motesanib diphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihydro-3,3-dimetyl-1H-indol-6-yl)-2-[(4-pyridinylmetyl)amino]-3-pyridinecacboxamit, được mô tả trong Công bố đơn quốc tế PCT số WO 02/066470); axit Dovitinib dilactic (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetyletyl)-2-oxazolyl]metyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecacboxamit (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-yl)metyl)piperidin-3-ol (BMS690514); *N*-(3,4-diclo-2-flophenyl)-6-metoxy-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahydro-2-metylcyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]metoxy]- 4-quinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metyl-3-[[1-metyl-6-(3-pyridinyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]amino]-*N*-[3-(triflometyl)phenyl]-benzamit (BHG712, CAS 940310-85-0); và Aflibercept (Eylea®).

Các kháng thể kháng-VEGF điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng gắn kết cùng epitop như kháng thể kháng-VEGF đơn dòng A4.6.1 được sản xuất bởi hybridoma ATCC HB 10709; kháng thể đơn dòng kháng-VEGF được làm như của người tái tổ hợp được tạo ra theo Presta *et al.* (1997) *Cancer Res.* 57:4593-4599. Theo một phương án, kháng thể kháng-VEGF là Bevacizumab (BV), cũng được biết là rhuMAb VEGF hoặc AVASTIN®. Nó chứa các vùng khung IgGl của người đột biến và vùng xác định bổ thể gắn kết kháng nguyên từ kháng thể đơn dòng kháng-hVEGF của chuột A.4.6.1 mà phong bế gắn kết của VEGF của người với thụ thể của nó. Bevacizumab và các phân tử kháng thể kháng-VEGF được làm như của người khác được mô tả trong Bằng sang chế Mỹ số 6,884,879 cấp ngày 26-02-2005. Các kháng thể khác bao gồm các kháng thể chuỗi G6 hoặc B20 (ví dụ, G6-31, B20-4.1), như được mô tả trong Công bố PCT số WO2005/012359, Công bố PCT số WO2005/044853, nội dung

của các đơn sáng chế này được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo. Đối với các kháng thể khác xem Bằng sáng chế Mỹ số. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297; W098/45332; WO 96/30046; WO94/10202; EP 0666868B1; Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, và 20050112126; và Popkov *et al*, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Các kháng thể khác bao gồm các kháng thể gắn kết với epitop chức năng trên VEGF của người chứa các gốc F17, Ml 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191 , Kl 01, El 03, và C104 hoặc, thay vào đó, chứa các gốc F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 và Q89.

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với chất ức chế mTOR, ví dụ, một hoặc nhiều chất ức chế mTOR được chọn từ một hoặc nhiều trong số rapamyxin, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502, hoặc PKI-587. ridaforolimus (cũng được biết là deferolimus, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihydroxy-19,30-dimetoxy-15,17,21,23, 29,35-hexametyl-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatrixyclo[30.3.1.$0^{4,9}$] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-metoxyxyclohexyl dimetylphosphinat, cũng được biết là AP23573 và MK8669, và được mô tả trong Công bố đơn quốc tế PCT số WO 03/064383); everolimus (Afinitor® hoặc RAD001); rapamyxin (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-Bis[(3*S*)-3-

metylmorpholin-4-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-metoxyphenyl)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hydroxyetoxy)cyclohexyl]-6-(6-metoxy-3-pyridinyl)-4-metyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (PF04691502, CAS 1013101-36-4); và N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-phenyl-4*H*-1-benzopyran-2-yl)morpholinium-4-yl]metoxy]butyl]-L-arginylglyxyl-L-α-aspartylL-serin-, muối nội (SF1126, CAS 936487-67-1), và XL765.

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

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với chất ức chế MEK. Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-LAG-3 và chất ức chế MEK được sử dụng để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp được chọn từ ung thư tế bào hắc tố, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u máung thư tế bào hắc tố hoặc ung thư biểu mô tế bào thận. Theo phương án khác nhất định, ung thư chứa đột biến BRAF (ví dụ, đột biến BRAF V600E), BRAF kiểu dại, KRAS kiểu dại hoặc đột biến hoạt hóa KRAS. Bệnh ung thư có thể ở giai đoạn đầu, giữa hoặc cuối. Chất ức chế MEK bất kỳ có thể được sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ARRY-142886, G02442104 (cũng được biết là GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (cũng được biết là AZD6244 orselumetinib), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Metanon, [3,4-diflo-2-[(2-flo-4-iodophenyl)amino]phenyl][3- hydroxy-3-(25)-2-piperidinyl- 1 -azetidinyl]-), G-38963, G02443714 (cũng được biết là AS703206), hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Các ví dụ khác về chất ức chế MEK được bộc lộ trong WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 và WO 2009/085983.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với một, hai hoặc tất cả trong số oxaliplatin, leucovorin hoặc 5-FU (ví dụ, đồng điều trị FOLFOX). Ngoài ra hoặc kết hợp, chế phẩm kết hợp còn chứa chất ức chế VEGF (ví dụ, chất ức chế VEGF như được mô tả ở đây). Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng-LAG-3, đồng điều trị FOLFOX, và chất ức chế VEGF được sử dụng để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả ở đây). Theo một số phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng chế phẩm kết hợp là được chọn từ ung thư tế bào hắc tố, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u máung thư tế bào hắc tố hoặc ung thư biểu mô tế bào thận. Ung thư có thể là ở giai đoạn đầu, giữa hoặc cuối.

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

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được dùng kết hợp với paclitaxel hoặc chất paclitaxel, ví dụ, TAXOL®, paclitaxel gắn protein (ví dụ, ABRAXANE®). Các chất paclitaxel điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, paclitaxel gắn albumin hạt nano (ABRAXANE, phân phối bởi Abraxis Bioscience), paclitaxel gắn axit docosahexaenoic (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, phân phối bởi Protarga), paclitaxel gắn polyglutamat (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, phân phối bởi Cell Therapeutic), tiền dược chất hoạt hóa khối u (TAP), ANG105 (Angiopep-2 gắn với ba phân tử paclitaxel, phân phối bởi ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel gắn với peptit nhận biết erbB2 EC-1; *see* Li *et al., Biopolymers* (2007) 87:225-230), và paclitaxel liên hợp glucoza (ví dụ, 2'-paclitaxel metyl 2-glucopyranosyl sucxinat, *xem* Liu *et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-620).

Liệu pháp xạ trị được dùng qua một trong các phương pháp, hoặc kết hợp các phương pháp, bao gồm không giới hạn ở liệu pháp chùm bức xạ ngoài, xạ trị trong, xạ

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

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

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

kháng thể kháng-PD-1 và kháng thể kháng-KIR, kháng thể pan-KIR, kháng thể kháng-MICA hoặc kháng thể kháng-NKG2D được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư được mô tả ở đây (ví dụ, khối u rắn, ví dụ, khối u rắn tiến triển).

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

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được sử dụng để điều trị ung thư thận i, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) hoặc RCC di căn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều trong số: chiến lược trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, interleukin-2 hoặc interferon-α), chất nhắm đích (ví dụ, chất ức chế VEGF chẳng hạn như kháng thể đơn dòng đối với VEGF); chất ức chế tyrosin kinaza VEGF chẳng hạn như sunitinib, sorafenib, axitinib và pazopanib; chất ức chế RNAi), hoặc chất ức chế của chất dẫn

truyền sinh học xuôi dòng của sự truyền tín hiệu VEGF, ví dụ, chất ức chế đích động vật có vú của rapamyxin (mTOR), ví dụ, everolimus và temsirolimus.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng TIM-3), được mô tả ở đây để điều trị bệnh ung thư tụy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất hóa trị liệu, ví dụ, paclitaxel hoặc chất paclitaxel (ví dụ, chế phẩm paclitaxel chẳng hạn như TAXOL, chế phẩm paclitaxel hạt nano ổn định albumin (ví dụ, ABRAXANE) hoặc chế phẩm paclitaxel liposom); gemxitabin (ví dụ, gemxitabin riêng lẻ hoặc kết hợp với AXP107-11); các chất hóa trị liệu khác chẳng hạn như oxaliplatin, 5-fluorouraxil, capexitabin, rubitecan, epirubixin hydroclorua, NC-6004, cisplatin, docetaxel (ví dụ, TAXOTERE), mitomyxin C, ifosfamit; interferon; chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); chất ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab); chất ức chế kinaza kép (ví dụ, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, AV-951, brivanib); liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, XR303); vacxin ung thư (ví dụ, GVAX, survivin peptit); chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib); chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479, MK-0646); chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus); chất ức chế IL-6 (ví dụ, CNTO 328); chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, P276-00, UCN-01); hợp chất định hướng chuyển hóa năng lượng thay đổi (Altered Energy Metabolism-Directed - AEMD) (ví dụ, CPI-613); chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat); chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, conatumumab); chất ức chế MEK (ví dụ, AS703026, selumetinib, GSK1120212); chất ức chế kinaza kép Raf/MEK (ví dụ, RO5126766); chất ức chế truyền tín hiệu Notch (ví dụ, MK0752); protein dung hợp kháng thể - kháng thể đơn dòng (ví dụ, L19IL2); curcumin; chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090); rIL-2;, denileukin diftitox; chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, irinotecan, PEP02); statin (ví dụ, simvastatin); chất ức chế yếu tố VIIa (ví dụ, PCI-27483); chất ức chế AKT (ví dụ, RX-0201); tiền dược chất hoạt hóa giảm oxy huyết (ví dụ, TH-302); metformin hydroclorua, chất ức chế gama-secretaza (ví dụ, RO4929097); chất ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP); độc tố miễn dịch (ví dụ, HuC242-DM4); chất ức chế PARP (ví dụ, KU-0059436, veliparib); chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, CP-675,206, ipilimumab); liệu

pháp AdV-tk; chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib (Velcade), NPI-0052); thiazolidindion (ví dụ, pioglitazon); NPC-1C; chất ức chế Aurora kinaza (ví dụ, R763/AS703569), chất ức chế CTGF (ví dụ, FG-3019); siG12D LODER; và liệu pháp phóng xạ (ví dụ, liệu pháp xạ trị theo hình ảnh, phóng xạ stereotactic, liệu pháp proton), phẫu thuật, và tổ hợp của chúng. Theo phương án nhất định, tổ hợp của paclitaxel hoặc chất paclitaxel, và gemxitabin có thể được sử dụng với các phân tử kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây.

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

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp để sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất hóa trị bệnh, ví dụ, vinorelbin, cisplatin, docetaxel, pemetrexed dinatri, etoposit, gemcitabin, carboplatin, liposomal SN-38, TLK286, temozolomit, topotecan, pemetrexed dinatri, azacitidin, irinotecan, tegafur-

gimeracil-oteraxin kali, sapacitabin); chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), chất ức chế MET (ví dụ, PF-02341066, ARQ 197), chất ức chế PI3K kinaza (ví dụ, XL147, GDC-0941), chất ức chế kinaza kép Raf/MEK (ví dụ, RO5126766), chất ức chế kinaza kép PI3K/mTOR (ví dụ, XL765), chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), chất ức chế kép (ví dụ, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), chất ức chế VEGF (ví dụ, endostar, endostatin, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vắc-xin chống ung thư (ví dụ, vắc-xin BLP25 liposom, GVAX, protein L523S biểu hiện ADN tái tổ hợp và adenovirut), chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, oblimersen natri), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel hoặc chất paclitaxel, docetaxel, chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hydroxycloquin, chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090, AUY922, XL888), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), kháng thể đặc hiệu kép Ep-CAM-/CD3 (ví dụ, MT110), chất ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), chất ức chế HDAC (ví dụ, MS 275, LBH589, vorinostat, axit valproic, FR901228), chất ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexat), retinoit (ví dụ, bexaroten, tretinoin), liên hợp kháng thể-dược chất (ví dụ, SGN-15), bisphosphonat (ví dụ, zoledronic acid), vắc-xin chống ung thư (ví dụ, belagenpumatucel-L), heparin trọng lượng phân tử thấp (low molecular weight heparin - LMWH) ví dụ, tinzaparin, enoxaparin), GSK1572932A, melatonin, talactoferrin, dimesna, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, amrubixin, etoposit, karenitexin), nelfinavir, xilengitit, chất ức chế ErbB3 (ví dụ, MM-121, U3-1287), chất ức chế survivin (ví dụ, YM155, LY2181308), eribulin mesylat, chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib), pegfilgrastim, chất ức chế kinaza tương tự Polo 1 (ví dụ, BI 6727), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), thể liên hợp CNGRC peptit (SEQ ID NO: 225)-TNF anpha, dicloaxetat (DCA), chất ức chế HGF (ví dụ, SCH 900105), SAR240550, chất chủ vận PPAR-gama (ví dụ, CS-7017), chất ức chế gama-secretaza (ví dụ, RO4929097), liệu pháp biểu sinh (ví dụ, 5-azaxitidin), nitroglyxerin, chất ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), colesterol-Fus1, chất chống tubulin (ví dụ, E7389), chất ức chế farnesyl-OH-transferaza

(ví dụ, lonafarnib), độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, chất phá vỡ mạch máu (ví dụ, AVE8062), chất ức chế PD-L1 (ví dụ, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucan, NGR-hTNF, EMD 521873, chất ức chế MEK (ví dụ, GSK1120212), chất tương tự epothilon (ví dụ, ixabepilon), chất ức chế kinesin tạo thoi phân bào (ví dụ, 4SC-205), chất hướng đích telomere hướng đích (ví dụ, KML-001), chất ức chế con đường P70 (ví dụ, LY2584702), chất ức chế AKT (ví dụ, MK-2206), chất ức chế sự tạo mạch (ví dụ, lenalidomit), chất ức chế sự truyền tín hiệu Notch (ví dụ, OMP-21M18), liệu pháp phóng xạ, phẫu thuật, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về chất trị bệnh phù hợp để sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), để điều trị ung thư buồng trứng includes, nhưng không giới hạn ở, chất hóa trị bệnh (ví dụ, paclitaxel hoặc chất paclitaxel; docetaxel; carboplatin; gemcitabin; doxorubixin; topotecan; xisplatin; irinotecan, TLK286, ifosfamit, olaparib, oxaliplatin, melphalan, pemetrexed dinatri, SJG-136, xyclophosphamit, etoposit, decitabin); chất đối vận ghrelin (ví dụ, AEZS-130), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, APC8024, oregovomab, OPT-821), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ,chất ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), chất ức chế kép (ví dụ, E7080), chất ức chế nhiều kinaza (ví dụ, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), chất ức chế PDGFR (ví dụ, IMC-3G3), paclitaxel, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, karenitexin, Irinotecan), chất ức chế HDAC (ví dụ, valproat, vorinostat), chất ức chế thụ thể folat (ví dụ, farletuzumab), chất ức chế angiopoietin (ví dụ, AMG 386), chất tương tự epothilon (ví dụ, ixabepilon), chất ức chế proteasom (ví dụ, carfilzomib), chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, OSI 906, AMG 479), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237, ENMD-2076), chất ức chế hình thành mạch (ví dụ, lenalidomit), chất ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexat), chất trị bệnh miễn dịch xạ trị (ví dụ, Hu3S193), statin (ví dụ, lovastatin), chất ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, NKTR-102), vắc-xin ung thư (ví dụ, vắc-xin petit dài tổng hợp p53, vắc-xin OC-DC tự rụng), chất ức chế mTOR (ví dụ, temsirolimus, everolimus), chất ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib), chất ức chế thụ thể ET-A (ví dụ, ZD4054), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), chất ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102), EGEN-001, chất ức chế Polo-tương tự kinaza 1 (ví dụ, BI 6727),

chất ức chế gamma-secretaza (ví dụ, RO4929097), chất ức chế Wee-1 (ví dụ, MK-1775), chất ức chế antitubulin (ví dụ, vinorelbin, E7389), kháng độc tố (ví dụ, denileukin diftitox), SB-485232, chất phá vỡ mạch (ví dụ, AVE8062), chất ức chế integrin (ví dụ, EMD 525797), chất ức chế thoi kinesin (ví dụ, 4SC-205), revlimid, chất ức chế HER2 (ví dụ, MGAH22), chất ức chế ErrB3 (ví dụ, MM-121), liệu pháp phóng xạ; và chế phẩm kết hợp của nó.

Theo một phương án làm ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), được sử dụng để điều trị u tủy, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều trong số: hóa trị liệu hoặc các chất chống ung thư khác (ví dụ, chất tương tự thalidomit, ví dụ, lenalidomit), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl):19-25), kháng thể kháng-TIM3 (Hallett, WHD *et al.* (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145), tế bào có tua được gia thêm xung động – kháng nguyên khối u, các thể dung hợp (ví dụ, dung hợp điện) của tế bào khối u và tế bào có tua, hoặc tiêm chủng bằng idiotyp globulin miễn dịch được sản xuất bởi các tế bào máung thư tế bào hắc tố (xem trong Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6):502-10).

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

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị bạch cầu cấp tính do tủy xương (chronic myelogenous leukemia-AML) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hóa trị liệu (ví dụ, xytarabin, hydroxyure, clofarabin, melphalan, thiotepa, fludarabin, busulfan, etoposit, cordyxepin, pentostatin, capexitabin, azaxitidin, xyclophosphamit, cladribin, topotecan), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế kép (ví dụ, dasatinib, bosutinib), chất ức chế multikinaza (ví dụ, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferon anpha, steroit, chất có khả năng gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, omacetaxin mepesucxinat), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, ngoại lai CD4+ memory Th1-like T cells/microparticle-bound kháng-CD3/kháng-CD28, tự ghép cytokine induced killer cells (CIK), AHN-12), chất nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimyxin, STA-9090, AUY922, XL888), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), SMO chất đối kháng (ví dụ, BMS 833923), chất ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), hydroxycloroquin, retinoid (ví dụ, fenretinide), chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất ức chế HDAC (ví dụ, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), chất ức chế aurora B kinaza (ví dụ, TAK-901), liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, kháng thể HuM195 kháng CD33 được đánh dấu actinium-225), chất ức chế Hedgehog (ví dụ, PF-04449913), chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), KB004, vắc xin chống ung thư (ví dụ, AG858), ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, liệu pháp phóng xạ, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị bệnh bạch cầu lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia-CLL) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị liệu (ví dụ, fludarabin, xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, chlorambuxil, bendamustine, chlorambucil, busulfan, gemcitabine, melphalan, pentostatin, mitoxantrone, 5-azacytidine, pemetrexed dinatri), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), BTK chất ức chế (ví dụ, PCI-32765), chất

ức chế multikinaza (ví dụ, MGCD265, RGB-286638), chất nhắm đích CD-20 (ví dụ, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), chất nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), prednisolon, darbepoetin anpha, lenalidomit, chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, ABT-263), liệu pháp miễn dịch tế bào T tương tự Th1 nhớ CD4+ dị sinh /vi hạt-gắn kết kháng-CD3/kháng-CD28, tế bào giết cảm ứng xytokin tự ghép (cytokine induced killer cells-CIK)), chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, axit valproic, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), chất ức chế XIAP (ví dụ, AEG35156), chất nhắm đích CD-74 (ví dụ, milatuzumab), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), AT-101, độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, kháng-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), chất nhắm đích CD37 (ví dụ, TRU-016), liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, 131-tositumomab), hydroxycloroquin, perifosine, chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), thalidomit, chất ức chế PI3K đenta (ví dụ, CAL-101), retinoid (ví dụ, fenretinide), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), plerixafor, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237, TAK-901), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), chất nhắm đích CD-19 (ví dụ, MEDI-551, MOR208), chất ức chế MEK (ví dụ, ABT-348), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), tiền dược chất hoạt hóa giảm oxy huyết (ví dụ, TH-302), paclitaxel hoặc tác nhân paclitaxel, chất ức chế HSP90, chất ức chế AKT (ví dụ, MK2206), chất ức chế HMG-CoA (ví dụ, simvastatin), GNKG186, liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị bệnh bạch cầu cấp thể lympho (acute lymphocytic leukemia - ALL) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị liệu (ví dụ, prednisolon, dexametason, vincristin, asparaginaza, daunorubixin, xyclophosphamit, cytarabin, etoposit, thioguanin, mercaptopurin, clofarabin, liposomal annamyxin, busulfan, etoposit, capexitabin, decitabin, azacitidin, topotecan, temozolomit), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib)), chất nhắm đích CD-20 (ví dụ, rituximab), chất nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, STA-9090), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, rapamycin), chất ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), chất ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), methotrexat, asparaginaza,

chất nhắm đích CD-22 (ví dụ, epratuzumab, inotuzumab), liệu pháp miễn dịch (ví dụ, tế bào giết cảm ứng xytokin tự ghép (cytokine induced killer cells - CIK), AHN-12), blinatumomab, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất nhắm đích CD45 (ví dụ, BC8), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, DT2219ARL), chất ức chế HDAC (ví dụ, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel hoặc tác nhân paclitaxel, chất ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), chất ức chế PARP (ví dụ, veliparib), EZN-2285, liệu pháp phóng xạ, steroid, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, hoặc tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị acute myeloid leukemia (AML) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị liệu (ví dụ, cytarabine, daunorubicin, idarubicin, clofarabine, decitabine, vosaroxin, azacitidine, clofarabine, ribavirin, CPX-351, treosulfan, elacytarabine, azacitidine), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, chất ức chế multikinaza (ví dụ, midostaurin, SU 11248, quizartinib, sorafinib)), độc tố miễn dịch (ví dụ, gemtuzumab ozogamicin), protein dung hợp DT388IL3, chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589), plerixafor, chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), chất ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), HSP90 inhbitor (ví dụ, STA-9090), retinoid (ví dụ, bexarotene, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, BI 811283), JAK-2 chất ức chế (ví dụ, INCB018424), Polo-like kinaza chất ức chế (ví dụ, BI 6727), cenersen, CD45 chất nhắm đích (ví dụ, BC8), cyclin-dependent kinaza chất ức chế (ví dụ, UCN-01), MDM2 chất đối kháng (ví dụ, RO5045337), chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), LY573636-natri, ZRx-101, MLN4924, lenalidomit, liệu pháp miễn dịch (ví dụ, AHN-12), histamin dihydroclorua, liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị multiple myeloma (MM) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị liệu (ví dụ, melphalan, amifostine, cyclophosphamide, doxorubicin, clofarabine, bendamustine, fludarabine, adriamycin, SyB L-0501), thalidomit, lenalidomit, dexamethasone,

prednisone, pomalidomit, chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vắc xin chống ung thư (ví dụ, GVAX), CD-40 chất nhắm đích (ví dụ, SGN-40, CHIR-12.12), perifosine, zoledronic acid, *liệu pháp miễn dịch* (ví dụ, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidin, cycline-dependent kinaza chất ức chế (ví dụ, PD-0332991, dinaciclib), arsenic trioxide, CB3304, HSP90 chất ức chế (ví dụ, KW-2478), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, *chất* ức chế EGFR (ví dụ, cetuximab), chất ức chế multikinaza (ví dụ, AT9283)), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), plerixafor, MEK chất ức chế (ví dụ, AZD6244), IPH2101, atorvastatin, độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901), NPI-0052, liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, yttrium Y 90 ibritumomab tiuxetan), STAT3 chất ức chế (ví dụ, OPB-31121), MLN4924, chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, CK-2 chất ức chế (ví dụ, CX-4945), liệu pháp phóng xạ, ghép tủy xương, ghép tế bào gốc, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hóa trị liệu (ví dụ, docetaxel, carboplatin, fludarabine), abiraterone, hormonal liệu pháp (ví dụ, flutamide, bicalutamide, nilutamide, cyproterone acetate, ketoconazole, aminoglutethimide, abarelix, degarelix, leuprolide, goserelin, triptorelin, buserelin), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, dual kinaza chất ức chế (ví dụ, lapatanib), chất ức chế multikinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib)), chất ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), TAK-700, vắc xin chống ung thư (ví dụ, BPX-101, PEP223), lenalidomit, TOK-001, chất ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab), TRC105, chất ức chế Aurora A kinaza (ví dụ, MLN8237), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), OGX-011, liệu pháp miễn dịch phóng xạ (ví dụ, HuJ591-GS), chất ức chế HDAC (ví dụ, valproic acid, SB939, LBH589), hydroxycloroquin, chất ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), dovitinib lactate, diindolylmethane, efavirenz, OGX-427, genistein, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, liệu pháp phóng xạ, surgery, hoặc tổ hợp của chúng.

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

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc cả hai trong số hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất mô tả trong công bố đơn PCT số WO2010/029082) và cetuximab (ví dụ, Erbitux, sẵn có ngoài thị trường của hãng BMS). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A8 hoặc hợp chất có liên quan đến A8) là chất điều hòa PI3K, ví dụ, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, cetuximab) điều hòa, ví dụ, ức chế, EGFR. Theo một số phương án, ung thư có, hoặc được xác định là có, mức độ hoặc hoạt tính cao của PI3K hoặc EGFR so sánh với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu.

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng- LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị ung thư dạ dày, ví dụ, MSI-high và/ hoặc EBV+ ung thư dạ dày, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất A8 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất mô tả trong công bố đơn PCT số WO2010/029082). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A8 hoặc hợp chất có liên quan đến A8) là chất điều hòa PI3K, ví dụ, chất ức chế PI3K. Theo một số phương án, ung thư có, hoặc được xác định là có, mức độ hoặc hoạt tính cao của PI3K so sánh với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu.

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

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GI stromal tumor-GIST), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất A16 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất mô tả trong công bố đơn PCT số

WO1999/003854). Theo một số phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh (ví dụ, hợp chất A16 hoặc hợp chất có liên quan đến A16) là chất điều hòa, ví dụ, chất ức chế, của tyrosin kinaza. Theo một số phương án, ung thư có hoặc được xác định là có, mức độ hoặc hoạt tính cao của tyrosin kinaza so sánh với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu.

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

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

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

Ví dụ về các liệu pháp thích hợp cho việc sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), cho việc điều trị ung thư tế bào vảy NSCLC bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất A5 như được mô tả ở đây (hoặc hợp chất mô tả trong patent Mỹ số 8,552,002). Theo một số phương án, hợp chất (ví dụ, hợp chất A5 hoặc hợp chất có liên quan đến A5) điều hòa, ví dụ, ức chế, FGFR. Theo một số phương án, ung thư có, hoặc được xác định là có, mức độ hoặc hoạt tính cao của FGFR so sánh với tế bào đối chứng hoặc giá trị tham chiếu.

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

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

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

Theo các phương án khác, ba hợp chất này (Hợp chất A8, cetuximab, và phân tử kháng LAG-3 phân tử kháng thể, tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể TIM-3) được cho liên tục ngay từ đầu của sự điều trị. Ví dụ, hợp chất A8 và cetuximab có thể được dùng đầu tiên, như được mô tả ở trên. Tiếp theo, phân tử kháng thể LAG-3(tùy ý kết hợp với phân tử kháng thể PD-1 hoặc phân tử kháng thể TIM-3) được bổ sung vào chế độ trị liệu này. Tiếp theo, hợp chất A8 và/ hoặc cetuximab có thể được giảm dần như được mô tả ở trên.

Các liều lượng minh họa cho chế độ trị liệu ba (hoặc nhiều) chất này là như sau. Phân tử kháng thể LAG-3có thể được sử dụng, ví dụ, ở liều khoảng 1 đến 40mg/kg, ví dụ, 1 đến 30mg/kg, ví dụ, khoảng 5 đến 25mg/kg, khoảng 10 đến 20mg/kg, khoảng 1 đến 5mg/kg, hoặc khoảng 3mg/kg. Theo một số phương án, hợp chất A8 được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-300, 300-400, hoặc 200-400mg. Theo một số phương án, cetuximab được sử dụng ở liều ban đầu 400mg/m2 dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch 120 phút sau đó là 250mg/m2 được tiêm truyền hằng tuần trong 60 phút. Theo các phương án, một hoặc nhiều trong số hợp chất A8, cetuximab, và LAG-3 phân tử kháng thể được sử dụng ở liều mà thấp hơn liều mà tại đó chất đó được sử dụng đặc trưng dưới dạng đơn liệu

pháp, ví dụ, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều mà tại đó chất đó được sử dụng đặc trưng dưới dạng đơn liệu pháp. Theo các phương án, một hoặc nhiều trong số hợp chất A8, cetuximab, và LAG-3 phân tử kháng thể được sử dụng ở liều mà thấp hơn liều của chất mà đã nêu ở đoạn này, ví dụ, khoảng 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, hoặc 80-90% thấp hơn liều của chất đã nêu ở đoạn này. Theo các phương án nhất định, nồng độ của hợp chất A8 mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi hợp chất A8 được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số cetuximab và LAG-3 phân tử kháng thể so với khi hợp chất A8 được sử dụng riêng lẻ. Theo các phương án nhất định, nồng độ của cetuximab mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi cetuximab được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số hợp chất A8 và LAG-3 phân tử kháng thể so với khi cetuximab được sử dụng riêng lẻ. Theo các phương án nhất định, nồng độ của phân tử kháng thể LAG-3mà cần để đạt được sự ức chế, ví dụ, sự ức chế tăng trưởng, thấp hơn khi phân tử kháng thể LAG-3được sử dụng kết hợp với một hoặc cả hai trong số cetuximab và hợp chất A8 so với khi phân tử kháng thể LAG-3được sử dụng riêng lẻ.

Được bộc lộ bổ sung ở đây là phương pháp điều trị ung thư bằng phân tử kháng thể kháng-LAG-3, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều hòa miễn dịch khác (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), và chất chống ung thư nhắm đích, ví dụ, chất mà nhắm đích một hoặc nhiều protein. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng- LAG-3 (và tùy ý (các) chất điều hòa miễn dịch khác) được sử dụng đầu tiên, và chất chống ung thư nhắm đích được sử dụng thứ hai. Khoảng thời gian giữa việc sử dụng phân tử kháng thể kháng- LAG-3 và chất chống ung thư nhắm đích có thể là, ví dụ, 10, 20, hoặc 30 phút, 1, 2, 4, 6, hoặc 12 giờ, hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày, hoặc khoảng thời gian bất kỳ trong phạm vi này. Theo các phương án nhất định, phân tử kháng thể kháng- LAG-3 được sử dụng lặp lại trong một khoảng thời gian (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 ngày, hoặc 1, 2, 4, 8, 12, 16, hoặc 20 tuần, hoặc khoảng thời gian bất kỳ trong phạm vi này) trước khi chất chống ung thư nhắm đích được sử dụng. Theo các phương án khác, phân tử kháng thể kháng- LAG-3 và chất chống ung thư nhắm đích được sử dụng gần như đồng thời.

Bệnh nhiễm trùng

Các phương pháp khác của sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh nhân đã tiếp xúc với các chất độc hoặc mầm bệnh cụ thể. Do đó, khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng phân tử kháng thể kháng-LAG-3, sao cho đối tượng được điều trị bệnh nhiễm trùng.

Trong việc điều trị sự nhiễm trùng (ví dụ, cấp tính và/ hoặc mạn tính), việc sử dụng các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường bên cạnh hoặc thay vì sự kích thích sự bảo vệ miễn dịch vật chủ tự nhiên đối với sự nhiễm trùng. Sự bảo vệ miễn dịch vật chủ tự nhiên đối với sự nhiễm trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở viêm, sốt, sự bảo vệ vật chủ qua trung gian kháng thể, sự bảo vệ vật chủ qua trung gian tế bào lympho T, bao gồm sự tiết lymphokin và tế bào T gây độc tế bào (đặc biệt là trong nhiễm virut), sự phân giải và opsoni hóa qua trung gian bổ thể (tạo thuận lợi cho sự thực bào), và thực bào. Khả năng các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 để tái hoạt hóa tế bào T bị rối loạn chức năng sẽ là hữu dụng để điều trị các nhiễm trùng mạn tính, cụ thể là các nhiễm trùng trong đó miễn dịch qua trung gian tế bào quan trọng cho sự hồi phục hoàn toàn.

Tương tự đối với việc sử dụng của nó đối với các khối u như được mô tả ở trên, sự phong bế LAG-3 qua trung gian kháng thể có thể được sử dụng riêng lẻ, hoặc dưới dạng chất phụ trợ, kết hợp với vacxin, để kích thích đáp ứng miễn dịch đối với mầm bệnh, độc tố, và tự kháng nguyên. Ví dụ về các mầm bệnh mà phương pháp này có thể là đặc biệt hữu dụng, bao gồm mầm bệnh mà hiện không có vacxin hiệu quả, hoặc mầm bệnh mà các vacxin thông thường hoàn toàn ít hiệu quả. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Hepatitis (A, B, và C), Influenza, HIV, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa. Sự phong bế LAG-3 là đặc biệt hữu dụng kháng các nhiễm trùng sẵn có by agents chẳng hạn như HIV mà bộc lộ các kháng nguyên đã được thay đổi trong quá trình nhiễm trùng. Các epitop mới này được coi là ngoại lai ở thời điểm sử dụng kháng LAG-3 của người, do đó gây ra đáp ứng của tế bào T mạnh mà không được thấm ẩm bằng các tín hiệu âm tính qua LAG-3.

Virut

Đối với các nhiễm trùng do các nguyên nhân từ virut, các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp bằng việc sử dụng đồng thời, trước hoặc sau việc sử

dụng các liệu pháp tiêu chuẩn để điều trị các nhiễm trùng virut. Such các liệu pháp tiêu chuẩn vary depending upon kiểu of virut, although in almost all cases, việc sử dụng của người huyết thanh containing antibodies (ví dụ, IgA, IgG) đặc hiệu đối với virut có thể có hiệu quả.

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

Theo một phương án, sự truyền nhiễm này là sự truyền nhiễm cúm. Sự truyền nhiễm cúm có thể dẫn đến sốt, ho, đau cơ, đau đầu và khó thở, mà thường xảy ra theo dịch theo mùa. Cúm cũng liên quan đến một số rối loạn hậu nhiễm, chẳng hạn như viêm não, viêm cơ tim màng ngoài tim, hội chứng phổi thận Goodpasture, và hội chứng Reye. Sự truyền nhiễm cúm cũng ngăn chặn sự bảo vệ kháng vi khuẩn đối với phổi thông thường, sao cho sự hồi phục của bệnh nhân sau cúm có nguy cơ tăng của sự tiến triển viêm phổi do vi khuẩn. Các protein bề mặt của virut cúm thể hiện sự biến đổi kháng nguyên được đánh dấu, do đột biến và tái tổ hợp. Do đó, các tế bào lympho T tiêu tế bào là phương tiện sơ cấp của vật chủ cho việc loại bỏ virut sau sự truyền nhiễm. Cúm được phân chia thành ba loại chủ yếu: A, B và C. Cúm A là độc đáo ở chỗ nó nhiễm cả ở người và nhiều động vật khác (ví dụ, lợn, ngựa, chim và hải cẩu) và là nguyên nhân chủ yếu của cúm đại dịch. Cũng vậy, khi tế bào bị nhiễm hai chủng cúm A khác nhau, các hệ gen ARN đã được phân cắt của hai loại virut bố mẹ trộn lẫn trong quá trình sao chép để tạo ra thể đáp ứng hỗn hợp, thu được các chủng có quy mô đại dịch mới. Cúm B không sao chép ở động vật và do đó có ít biến dị di truyền và cúm C chỉ có một kiểu huyết thanh.

Phần lớn các liệu pháp thông thường là làm giảm nhẹ các triệu chứng do sự truyền nhiễm, trong khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ làm hết bệnh thực sự. Tuy nhiên, các chủng nhất định (ví dụ, cúm A) có thể làm cho bệnh nghiêm trọng hơn và có thể dẫn đến tử vong. Cúm A có thể được điều trị cả theo cách lâm sàng và dự phòng bằng sự sử

dụng các chất ức chế amin vòng amantadin và rimantadin, mà ức chế sự sao chép của virut. Tuy nhiên, sự hữu dụng về mặt lâm sàng của các dược chất này bị hạn chế do sự tác động tương đối mạnh của các phản ứng bất lợi, phổ kháng virut hẹp của chúng (chỉ cúm A), và xu hướng virut trở nên kháng. Sự sử dụng kháng thể IgG trong huyết thanh đối với protein bề mặt cúm nguy hiểm này, hemagglutinin và neuraminidaza có thể ngăn chặn sự truyền nhiễm cho phổi, trong khi IgA niêm mạc cần thiết để ngăn chặn sự truyền nhiễm của đường hô hấp trên và khí quản. Sự xử lý hiệu quả nhất hiện nay đối với cúm là tiêm chủng bằng sự sử dụng virut bị bất hoạt bằng formalin hoặc β-propiolacton. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với kháng nguyên cúm hoặc vacxin.

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

Virut viêm gan B (HB-V) là tác nhân gây bệnh đường máu đã biết dễ lây lan nhất. Đó là nguyên nhân chính của viêm gan cấp tính và mạn tính và ung thư biểu mô gan, cũng như nhiễm trùng mạn tính, kéo dài suốt đời. Sau khi nhiễm trùng, virut nhân lên trong tế bào gan, sau đó chúng cũng rụng kháng nguyên bề mặt HBsAg. Sự phát hiện mức độ vượt mức của HBsAg trong huyết thanh được sử dụng phương pháp tiêu chuẩn để chẩn đoán nhiễm trùng viêm gan B. Nhiễm trùng cấp tính có thể giải quyết hoặc có thể phát triển thành nhiễm trùng dai dẳng mạn tính. Các điều trị hiện nay đối với HBV mạn tính chứa α-interferon, làm tăng sự biểu hiện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) lớp I trên bề mặt của tế bào gan, theo đó làm dễ dàng phát hiện chúng bằng tế bào lympho T gây độc tế bào. Ngoài ra, các chất tương tự nucleosit ganciclovir, famciclovir và lamivudine cũng thể hiện một số hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng HBV trong các thử nghiệm lâm sàng. Các điều trị bổ sung cho HBV bao gồm a-interferon, adenfovir, entecavir và telbivudin được pegylat. Trong khu tính miễn dịch thụ động có thể được đem lại qua việc dùng ngoài đường tiêu hóa của các kháng thể huyết thanh kháng-HBsAg, tiêm chủng với HBsAg bất hoạt hoặc tái tổ hợp cùng đem lại sự kháng nhiễm trùng. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm trùng viêm gan B cho lợi ích trị bệnh. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với kháng

nguyên viêm gan B hoặc vacxin viêm gan B, và tùy ý kết hợp với chất phụ trợ chứa nhôm.

Nhiễm trùng virut viêm gan C (HC-V) có thể dẫn đến dạng viêm gan mạn tính, dẫn đến xơ gan. Trong khi các triệu chứng tương tự với nhiễm trùng tạo thành từ Viêm gan B, nhưng khác biệt với HB-V, vật chủ nhiễm bệnh có thể không biểu hiện triệu chứng trong 10-20 năm. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng dưới dạng đơn liệu pháp (hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3), hoặc tất cả những điều đề cập ở trên có thể được kết hợp với tiêu chuẩn chăm sóc đối với nhiễm trùng viêm gan C. Ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng với một hoặc nhiều trong số Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), cộng với ribavirin hoặc được interferon pegylat. Mặc dù các chế độ trị bệnh bao gồm Incivek (telaprevir) hoặc Victrelis (boceprevir) cộng với ribavirin và interferon được pegylat cũng được chấp thuận, chúng có liên quan đến các tác dụng phụ tăng và thời gian điều trị dài hơn và do đó không được xem là chế độ trị bệnh ưu tiên.

Điều trị nhiễm trùng HC-V thông thường bao gồm việc dùng chế phẩm kết hợp α-interferon và ribavirin. Liệu pháp điều trị nhiễm trùng HC-V tiềm năng đầy hứa hẹn là telaprevir chất ức chế proteaza (VX-960). Các điều trị bổ sung bao gồm: kháng thể kháng-PD-1 (MDX-1106, Medarex), bavituximab (kháng thể gắn kết với anion phospholipit phosphatidylserin trong phương thức phụ thuộc B2-glycoprotein I, Dược phẩm Peregrine), (các) kháng thể protein E2 bao phủ virut kháng-HPV (ví dụ, ATL 6865−Ab68+Ab65, Dược phẩm XTL) và Civacir® (globulin miễn dịch của người kháng-HCV đa dòng). Các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều trong số các điều trị nhiễm trùng viêm gan C để thuận lợi trị bệnh. Các chất ức chế proteaza, polymeraza và NS5A mà có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 để điều trị đặc hiệu nhiễm trùng viêm gan C bao gồm các chất ức chế được mô tả trong US 2013/0045202.

Theo phương án khác, nhiễm trùng là virut bệnh sởi. Sau khi ủ 9-11 ngày, vật chủ được gây nhiễm virut sở gây sốt, ho, sổ mũi và đau mắt. Trong 1-2 ngày, xuất hiện ban đỏ, phát ban dát sần, nhanh chóng lan ra toàn bộ cơ thể. Do nhiễm trùng cũng ngăn cản miễn dịch tế bào, vật chủ có nguy cơ bội nhiễm khuẩn cao hơn, bao gồm viêm tai giữa, viêm phổi và viêm não sau nhiễm trùng. Nhiễm trùng cấp tính gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể, đặc biệt là ở thanh thiếu niên suy dinh dưỡng.

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

Ở một phần nhỏ vật chủ bị nhiễm trùng, bệnh sởi có thể phát triển thành SSPE, đó là rối loạn thần kinh tiến triển mạn tính tạo thành từ nhiễm trùng dai dẳng của hệ thần kinh trung ương. SSPE gây ra bởi các biến thể dòng của virut sởi có các khuyết điểm mà can thiệp vào sự tập hợp vào nảy nở virion. Đối với các bệnh nhân này, sự tái hoạt hóa tế bào T bằng phân tử kháng thể kháng-LAG-3 để tạo thuận lợi thải trừ virut mong muốn.

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

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

Điều trị HIV bao gồm các trị liệu kháng virut bao gồm các chất tương tự nucleosit, zidovudin (AST) riêng lẻ hoặc kết hợp với didanosin hoặc zalcitabin, dideoxyinosin, dideoxycytidin, lamidvudin, stavudin; chất ức chế phiên mã ngược chẳng hạn như delavirdin, nevirapin, lovirit, và chất ức chế proteinaza chẳng hạn như saquinavir, ritonavir, indinavir và nelfinavir. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết

hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm trùng HIV cho lợi ích trị bệnh.

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

Điều trị nhiễm trùng CMV bao gồm ganciclovir, foscarnet và cidovir kháng virut, nhưng các dược chất này thông thường chỉ được chỉ định ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm trùng cytomegalovirut cho lợi ích trị bệnh.

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

Trong khi các điều trị nhiễm trùng EBV thông thường là giảm nhẹ các triệu chứng EBV có liên quan đến sự phát triển của các bệnh ung thư nhất đinh chẳng hạn như u lympho Burkitt và ung thư mũi họng. Do đó, thải trừ nhiễm virut trước khi dẫn đến biến chứng là lợi ích lớn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm trùng virut Epstein-Barr cho lợi ích trị bệnh.

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

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

Điều trị nhiễm trùng chủ yếu là trực tiếp để giải quyết sự bùng phát triệu chứng, và bao gồm các thuốc kháng virut hệ thống chẳng hạn như: acyclovir (ví dụ, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir, và thuốc bôi tại chỗ chẳng hạn như docosanol (Abreva®), tromantadin và zilactin. Việc thải trừ nhiễm herpes tiềm tàng sẽ có lợi ích lâm sàng lớn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm virut herpes cho lợi ích trị bệnh.

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

Nhiễm trùng HTLV là nguyên nhân dẫn đến các bệnh nhiễm trùng cơ hội gây ra giãn phế quản, viêm da và bội nhiễm với *Staphylococcus* spp. và *Strongyloides* spp. kết quả là gây chết do nhiễm trùng máu đa khuẩn. Nhiễm trùng HTLV cũng trực tiếp dẫn đến bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành và hủy myelin tiến triển trên bệnh thần kinh vận động đã biết là HAM/TSP. Thải trừ nhiễm trùng tiềm tàng HTLV là có lợi lâm sàng to lớn. Các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường đối với nhiễm HTLV cho lợi ích trị bệnh.

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

qua da và sinh dục, có thể dẫn đến nhiễm trùng mụn cóc và tiềm ẩn và đôi khi là nhiễm trùng định kỳ, được kiểm soát bởi miễn dịch của vật chủ mà kiểm soát các triệu chứng và chặn sự xuất hiện mụn có, nhưng loại bỏ khả năng vật chủ lây bệnh cho người khác.

Nhiễm trùng HPV cũng có thể dẫn đến các bệnh ung thư nhất định, chẳng hạn như ung thư cổ tử cung, hậu môn, âm hộ, dương vật và hầu họng. Không có phương pháp chữa trị nhiễm HPV, nhưng điều trị hiện nay là dùng Imiquimod tại chỗ, điều này kích thích hệ miễn dịch để tấn công khu vực bị ảnh hưởng. Thải trừ nhiễm trùng tiềm tàng HPV sẽ có lợi ích lâm sàng to lớn. Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được kết hợp với các điều trị thông thường nhiễm HPV cho lợi ích trị bệnh.

Nhiễm vi khuẩn

Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh gây nhiễm trùng có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm vi khuẩn gây bệnh giang mai , vi khuẩn *chlamydia*, *rickettsial*, *mycobacteria*, *staphylococci*, *streptococci*, *pneumonococci*, *meningococci và conococci*, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *legionella, diphtheria, salmonella, bacilli*, *cholera, tetanus*, *botulism*, *anthrax*, *plague, leptospirosis*, và vi khuẩn gây bệnh *Lymes.* Phân tử kháng thể kháng-LAG-3 (riêng lẻ hoặc kết hợp với phân tử kháng thể kháng-PD-1, kháng-PD-L1 hoặc kháng-TIM-3) có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức điều trị hiện nay cho các nhiễm trùng nêu trên. Ví dụ, điều trị giang mai bao gồm penixilin (ví dụ, penixilin G.), tetraxyclin, doxyxyclin, ceftriaxon và azithromyxin.

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

Các dạng khác của bệnh Lyme borreliois, chẳng hạn như các dạng tạo ra từ *B. recurentis, B. hermsii, B. turicatae, B. parikeri., B. hispanica, B. duttonii* và *B. persica*, cũng như bệnh xoắn khuẩn vàng da (ví dụ, *L. interrogans*), đặc trưng là tự động tiêu tan nếu không hàm lượng máy đạt đến nồng độ gây tắc nghẽn trong gan.

Nấm và ký sinh trùng

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

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

Các liệu pháp tổ hợp bổ sung

Các tổ hợp của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 với một hoặc nhiều liệu pháp thứ hai được đề xuất ở đây. Nhiều tổ hợp trong số các tổ hợp trong phần này hữu dụng trong điều trị ung thư, nhưng các chỉ định khác cũng được mô tả. Phần này tập trung vào các tổ hợp của phân tử kháng thể kháng-LAG-3, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều các chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, phân tử kháng thể kháng-PD-1, phân tử kháng thể kháng-TIM-3, hoặc phân tử kháng thể kháng-PD-L1), với một hoặc nhiều trong số các chất được mô tả trong Bảng 7. Trong các tổ hợp dưới đây, theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 bao gồm (i) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) bao gồm trình tự axit amin VHCDR1 được chọn từ SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 là SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 là SEQ ID NO: 3; và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) bao gồm trình tự axit amin VLCDR axit amin là SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 là SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 là SEQ ID NO: 12.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PKC, Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PKC là Sotrastaurin (Hợp chất A1) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/039549. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Sotrastaurin (Hợp chất A1), hoặc hợp chất như được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2005/039549, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư tế bào hắc tố, u lympho ác tính non-Hodgkin, bệnh viêm ruột, thải loại mảnh ghép, rối loạn liên quan đến mắt, hoặc bệnh vảy nến.

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

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCR-ABL, TASIGNA (Hợp chất A2, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL là TASIGNA, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/005281. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với TASIGNA (Hợp chất A2), hoặc hợp chất như được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2004/005281, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh bạch cầu dòng lympho, bệnh Parkinson, ung thư thần kinh, ung thư tế bào hắc tố, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư đầu và cổ, hoặc tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo một phương án, chất ức chế BCR-ABL hoặc TASIGNA được sử dụng ở liều khoảng 300mg (ví dụ, hai lần một ngày, ví dụ, đối với Ph+ CML-CP được chẩn đoán sớm), hoặc khoảng 400mg, ví dụ, hai lần một ngày, ví dụ, Ph+ CML-CP và CML-AP

kháng hoặc không dung nạp). Chất ức chế BCR-ABL hoặc hợp chất A2 được sử dụng ở liều khoảng 300-400mg.

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

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

như bệnh ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu (ví dụ, bạch cầu dòng lympho), ung thư vú, ung thư não, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư thận, khối u rắn, hoặc ung thư gan.

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là Buparlisib (Hợp chất A6) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Buparlisib (Hợp chất A6), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/084786, để điều trị rối loạn chẳng hạn như, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, bệnh bạch cầu, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào hắc tố, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư hệ sinh sản nữ, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm đa dạng, khối u rắn, u lympho ác tính non-Hodgkin, rối loạn tạo máu, hoặc ung thư đầu và cổ.

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

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất được bộc lộ có công bố đơn số WO 2010/029082 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PI3K là (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) hoặc hợp chất được bộc lộ có công bố đơn số WO 2010/029082. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-

yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8), hoặc hợp chất được bộc lộ có công bố đơn số WO 2010/029082, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư hệ tiêu hóa, khối u rắn, và ung thư đầu và cổ.

Theo một phương án, chất ức chế PI3K hoặc (S)-N1-(4-metyl-5-(2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridin-4-yl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1,2-dicarboxamit (Hợp chất A8) được sử dụng ở liều khoảng 1 50-300, 200-300, 200-400, hoặc 300-400mg (ví dụ, mỗi ngày), ví dụ, khoảng 200, 300, hoặc 400mg.

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

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất tạo chelat sắt, Deferasirox (cũng cũng được gọi là EXJADE; hợp chất A11), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất tạo chelat sắt là Deferasirox hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395. Theo một phương án, chất tạo chelat sắt là Deferasirox (Hợp chất A11). Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Deferasirox (Hợp chất A11), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 1997/049395, để điều trị tình trạng quá tải sắt, bệnh thặng dư sắt mô, hoặc bệnh thiếu máu ở người già.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế aromataza, Letrozole (cũng được gọi là FEMARA; hợp chất A12), hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 4,978,672 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế aromataza là Letrozol (Hợp chất A12) hoặc hợp chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,978,672. Theo một phương án, phân tử kháng thể LAG-3 được sử dụng kết hợp với Letrozol (Hợp chất A12), hoặc hợp chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,978,672, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư hệ sinh sản nữ, hoặc sự thiếu hormon.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế PI3K, ví dụ, chất ức chế pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morpholino-4'-(triflometyl)-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (Hợp chất A13) hoặc hợp chất được bộc lộ

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế CSF-1R tyrosin kinaza, 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế CSF-1R tyrosin kinaza là 4-((2-(((1R,2R)-2-

hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224. Theo một phương án, phân tử kháng thể LAG-3 được sử dụng kết hợp với 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A15) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2005/073224, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất cảm ứng chết tế bào theo chương trình và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch, chẳng hạn như Imatinib mesylat (cũng được gọi là GLEEVEC; hợp chất A16) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO1999/003854 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả. Theo một phương án, chất cảm ứng chết tế bào theo chương trình và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch là Imatinib mesylat (Hợp chất A16) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO1999/003854. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Imatinib mesylat (Hợp chất A16), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO1999/003854, để điều trị rối loạn chẳng hạn bệnh ung thư, bệnh đa u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho, ung thư dạ dày, ung thư tế bào hắc tố, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm đa dạng, ung thư gan, ung thư đầu và cổ, hen, bệnh đa xơ cứng, dị ứng, chứng mất trí nhớ Alzheimer, bệnh xơ cứng teo một bên, hoặc viêm khớp dạng thấp.

Theo các phương án nhất định, Imatinib mesylat (Hợp chất A16) được sử dụng ở liều khoảng 1 00 đến 1000mg, ví dụ, khoảng 200mg đến 800mg, khoảng 300mg đến 700mg, hoặc khoảng 400mg đến 600mg, ví dụ, khoảng 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, hoặc 700mg. Kế hoạch phân liều có thể thay đổi từ ví dụ, một ngày một lần, hai lần hoặc ba lần một ngày. Theo một phương án, Imatinib mesylat được sử dụng ở liều qua đường miệng từ khoảng 100mg đến 600mg hằng ngày, ví dụ, khoảng 100mg, 200mg, 260mg, 300mg, 400mg, hoặc 600mg hằng ngày.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, 2-flo-N-metyl-4-(7-

(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK là 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể LAG-3 được sử dụng kết hợp với 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của nó, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, bệnh tự miễn, u lympho không Hodgkin, hoặc chứng tăng tiểu cầu.

Theo một phương án, chất ức chế JAK hoặc 2-flo-N-metyl-4-(7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamit (Hợp chất A17), hoặc muối dihydroclorua của nó được sử dụng ở liều khoảng 400-600mg (ví dụ, mỗi ngày), ví dụ, khoảng 400, 500, hoặc 600mg, hoặc khoảng 400-500 hoặc 500-600mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế JAK, Ruxolitinib Phosphat (cũng được gọi là JAKAFI; hợp chất A18) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế JAK là Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/070514. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Ruxolitinib Phosphat (Hợp chất A18), để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu dòng lympho, bệnh đa u tủy, u lympho, ung thư phổi, bệnh bạch cầu, bệnh suy mòn, ung thư vú, ung thư tụy, viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, bệnh tự miễn, u lympho ác tính không Hodgkin, hoặc chứng tăng tạo tiểu cầu.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế deaxetylaza (deacetylase - DAC), Panobinostat (Hợp chất A19), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế DAC là Panobinostat (Hợp chất A19) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Panobinostat (Hợp chất A19), hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/072493, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy xương, ung thư xương, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, u lympho, ung thư thần kinh, bệnh bạch cầu, HIV/AIDS, rối loạn miễn dịch, thải loại mảnh ghép, ung thư dạ dày, ung thư tế bào hắc tố, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm đa dạng, bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư máu, ung thư thận, u lympho ác tính non-Hodgkin, ung thư đầu và cổ, rối loạn tạo máu, hoặc ung thư gan.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều trong số cytochrome P450 (ví dụ, 11B2), aldosteron hoặc sự tạo mạch, Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế của một hoặc nhiều trong số cytochrome P450 (ví dụ, 11B2), aldosteron hoặc sự tạo mạch là Osilodrostat (Hợp chất A20) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Osilodrostat (Hợp chất A20), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2007/024945, để điều trị rối loạn chẳng hạn như hội chứng Cushing, cao huyết áp, hoặc liệu pháp điều trị suy tim.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều

hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IAP, (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 8,552,003 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IAP là (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,003. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21), hoặc hợp chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,552,003, để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh đa u tủy, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, hoặc rối loạn tạo máu.

Theo một phương án, chất ức chế IAP hoặc (S)-N-((S)-1-xyclohexyl-2-((S)-2-(4-(4-flobenzoyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-2-(metylamino)propanamit (Hợp chất A21) hoặc hợp chất được bộc lộ trong US 8,552,003 được sử dụng ở liều xấp xỉ 1800mg, ví dụ, một lần hằng tuần.

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế Alk, ceritinib (cũng được gọi là ZYKADIA; hợp chất A23) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế Alk là ceritinib (Hợp chất A23) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với ceritinib (Hợp chất A23), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/131201, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tế bào phổi không nhỏ hoặc khối u rắn.

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

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế thụ thể prolactin (PRLR), phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) như được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,867,493), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế PRLR là kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) được bộc lộ trong US 7,867,493. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể đơn dòng của người (Hợp chất A26) mô tả trong patent Mỹ số US Patent 7,867,493 để điều trị rối loạn chẳng hạn như, ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, hoặc ung thư vú.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế truyền tín hiệu Wnt, 2-(2',3-

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BRAF, Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BRAF là Encorafenib (Hợp chất A29) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Encorafenib (Hợp chất A29), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/025927, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư tế bào hắc tố, hoặc ung thư đại trực tràng.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế CDK4/6, 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế CDK4/6 là 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với 7-xyclopentyl-N,N-dimetyl-2-((5-((1R,6S)-9-metyl-4-oxo-3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonan-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carboxamit (Hợp chất A30), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/101409, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, u lympho tế bào vỏ, u mỡ ác tính, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư tế bào hắc tố, ung thư thực quản tế bào vảy, hoặc ung thư vú.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế HER3, hợp chất A31, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế HER3 là hợp chất A31 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất A31, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2012/022814, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư đầu và cổ, ung thư tế bào vảy, ung thư dạ dày, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú di căn), hoặc ung thư hệ tiêu hóa.

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

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều

hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế FGFR2 và/ hoặc FGFR4, hợp chất A32, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn số WO 2014/160160 (ví dụ, thể liên hợp phân tử kháng thể dược chất kháng FGFR2 và/ hoặc FGFR4, ví dụ, mAb 12425), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế FGFR2 và/ hoặc FGFR4 là hợp chất A32 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn số WO 2014/160160. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất A32, hoặc hợp chất như được mô tả trong Bảng 7, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư dạ dày, ung thư vú, sarcom cơ vân, ung thư gan, ung thư tuyến thượng thận, ung thư phổi, ung thư thực quản, ung thư ruột già, hoặc ung thư tử cung.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế M-CSF, hợp chất A33, hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/045532 (ví dụ, phân tử kháng thể hoặc mảnh Fab kháng M-CSF), để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế M-CSF là hợp chất A33 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2004/045532. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất A33, hoặc hợp chất như được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2004/045532, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, hoặc viêm nốt sắc tố dạng nhú (pigmented villonodular synovitis (PVNS).

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế MEK, Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/077914 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế MEK là Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO

2003/077914. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Binimetinib (Hợp chất A34), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/077914, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư phổi không tế bào nhỏ, rối loạn di truyền đa hệ, ung thư tế bào hắc tố, ung thư buồn trứng, ung thư hệ tiêu hóa, viêm khớp dạng thấp, hoặc ung thư đại trực tràng.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều trong số c-KIT, sự giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC, Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế là Midostaurin (Hợp chất A35) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347. Theo một phương án, chất ức chế của một hoặc nhiều trong số c-KIT, sự giải phóng histamin, Flt3 (ví dụ, FLK2/STK1) hoặc PKC là Midostaurin. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Midostaurin (Hợp chất A35), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2003/037347, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư đại trực tràng, bệnh bạch cầu dòng tủy, hội chứng loạn sản tủy xương, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, biến chứng do tiểu đường, hoặc rối loạn ngoài da.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế TOR (ví dụ, chất ức chế mTOR), Everolimus (cũng được gọi là AFINITOR; hợp chất A36) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/085318 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây). Theo một phương án, chất ức chế TOR là Everolimus (Hợp chất A36) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/085318. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Everolimus (Hợp chất A36) để điều trị rối loạn chẳng hạn như bệnh phổi kẽ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, sarcom, thoái hóa điểm vàng do tuổi già, ung thư xương, xơ cứng não củ, ung thư phổi không tế bào nhỏ,

ung thư nội tiết, u lympho, rối loạn thần kinh, u tế bào hình sao, ung thư cổ, ung thư thần kinh, bệnh bạch cầu, rối loạn miễn dịch, thải loại mảnh ghép, ung thư dạ dày, ung thư tế bào hắc tố, động kinh, ung thư vú, hoặc ung thư bàng quang.

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

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế một hoặc nhiều trong số VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C, 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế của một hoặc nhiều trong số VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT hoặc Raf kinaza C là 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với 1-metyl-5-((2-(5-(triflometyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yl)oxy)-N-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (Hợp chất A37), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2007/030377, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư tế bào hắc tố, hoặc khối u rắn.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất chủ vận somatostatin và/ hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng, Pasireotit diaspartat (cũng được gọi là SIGNIFOR; hợp chất A38) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất chủ vận somatostatin và/ hoặc chất ức chế giải phóng hormon tăng trưởng là Pasireotit diaspartat (Hợp chất A38) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Pasireotit

diaspartat (Hợp chất A38), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2002/010192 hoặc patent Mỹ số 7,473,761, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư nội tiết, ung thư thần kinh, ung thư da (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố), ung thư tụy, ung thư gan, hội chứng Cushing, rối loạn đường tiêu hóa, bệnh to đầu chi, rối loạn gan mật, hoặc xơ gan.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất điều hòa quá trình tải nạp tín hiệu và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch, Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất điều hòa quá trình tải nạp tín hiệu và/ hoặc chất ức chế sự tạo mạch là Dovitinib (Hợp chất A39) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Dovitinib (Hợp chất A39), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2009/115562, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư hệ hô hấp/ ung thư ngực, bệnh đa u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư nội tiết, hoặc rối loạn thần kinh do di truyền.

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

Theo một phương án, chất ức chế EGFR hoặc (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-

metylisonicotinamit (Hợp chất A40) được sử dụng ở liều 150-250mg, ví dụ, mỗi ngày. Theo một phương án, hợp chất này được sử dụng ở liều khoảng 150, 200, hoặc 250mg, hoặc khoảng 150-200 hoặc 200-250mg.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế ALK, N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế ALK là N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với N^6-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất A42), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2008/073687, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư, ung thư tế bào lớn thoái biến (anaplastic large-cell lymphoma - ALCL), ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung carcinoma - NSCLC), hoặc u nguyên bào thần kinh.

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

yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/002655. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với 3-(4-(4-((5-clo-4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-5-flo-2-metylphenyl)piperidin-1-yl)thietan 1,1-dioxit (Hợp chất A43), 5-clo-N^2-(2-flo-5-metyl-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A44), 5-clo-N2-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylphenyl)-N^4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (Hợp chất A45), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2010/002655, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc sarcom.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế P-Glycoprotein 1, Valspodar (cũng được gọi là AMDRAY; hợp chất A46) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế P-Glycoprotein 1 là Valspodar (Hợp chất A46) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Valspodar (Hợp chất A46), hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư hoặc khối u kháng thuốc.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều trong số chất ức chế VEGFR, Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế VEGFR là Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47) hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với Vatalanib sucxinat (Hợp chất A47), hoặc hợp chất được bộc lộ trong EP 296122, để điều trị ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế IDH hoặc hợp chất được bộc

lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế IDH là hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/141104. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong WO2014/141104 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế BCL-ABL hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế BCL-ABL là hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, hoặc WO2013/171642 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế c-RAF hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế c-RAF là hợp chất A50 hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2014/151616 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP hoặc hợp chất được bộc lộ đơn quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP là hợp chất được bộc lộ đơn quốc tế số PCT/US2014/062913. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với hợp chất A51 hoặc hợp chất được

bộc lộ trong đơn quốc tế số PCT/US2014/062913 để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo phương án khác, phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 như được mô tả ở đây, riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều hòa miễn dịch khác, được sử dụng kết hợp với chất ức chế tyrosin kinaza, (Hợp chất A52) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2005/073224 để điều trị rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A52) hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2005/073224. Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với 4-((2-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)amino)benzo[d]thiazol-6-yl)oxy)-N-metylpicolinamit (Hợp chất A52), hoặc hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO2005/073224, để điều trị rối loạn chẳng hạn như ung thư.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 phân tử kháng thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ, hợp chất A8, hợp chất A17, hợp chất A23, hợp chất A24, hợp chất A27, hợp chất A29, và hợp chất A33.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng kết hợp với chất chống ung thư có hoạt tính đã biết trong thử nghiệm tế miễn dịch, ví dụ, trong một hoặc nhiều trong số thử nghiệm huMLR, thử nghiệm tăng sinh tế bào T, và thử nghiệm tăng sinh tế bào B. Các thử nghiệm làm ví dụ được mô tả dưới đây. Dựa vào thử nghiệm, IC50 có thể được tính toán đối với mỗi chất thử nghiệm. Theo các phương án, chất chống ung thư has IC50, ví dụ, 0-1μM, 1-4μM, hoặc lớn hơn 4μM, ví dụ, 4-10μM hoặc 4-20μM. Theo các phương án, chất có tác dụng điều trị bệnh thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều trong số: hợp chất A9, hợp chất A16, hợp chất A17, hợp chất A21, hợp chất A22, hợp chất A25, hợp chất A28, hợp chất A48, và hợp chất 49.

Theo một số phương án, hợp chất A28 (hoặc hợp chất liên quan đến hợp chất A28) được sử dụng ở liều xấp xỉ 5-10 hoặc 10-30mg. Theo một số phương án, hợp chất A22 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A22) được sử dụng ở liều khoảng 200mg. Theo một số phương án, hợp chất A17 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A17) được sử dụng ở liều xấp xỉ 400-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A16 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A16) được sử dụng ở liều xấp xỉ 400-600mg PO qDay. Theo một số phương án, hợp chất A29 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất

A29) được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A24 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A24) được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A23 (ceritinib) (hoặc hợp chất có liên quan đến ceritinib) được sử dụng ở liều xấp xỉ 750mg một lần hằng ngày. Theo một số phương án, hợp chất A8 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A8) được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-400 hoặc 300-400mg. Theo một số phương án, hợp chất A5 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A5) được sử dụng ở liều xấp xỉ 100-125mg. Theo một số phương án, hợp chất A6 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A6) được sử dụng ở liều khoảng 100mg. Theo một số phương án, hợp chất A1 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A1) được sử dụng ở liều xấp xỉ 200-300 hoặc 200-600mg. Theo một số phương án, hợp chất A40 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A40) được sử dụng ở liều xấp xỉ 150-250mg. Theo một số phương án, hợp chất A10 (hoặc hợp chất có liên quan đến hợp chất A10) được sử dụng ở liều xấp xỉ 400 đến 700mg, ví dụ, sử dụng ba lần hằng tuần, 2 tuần dùng và một tuần nghỉ. Theo một số phương án, chất ức chế BCR-ABL được sử dụng ở liều xấp xỉ 20mg hai lần một ngày-80mg hai lần một ngày.

Thử nghiệm huMLR làm ví dụ và các thử nghiệm tăng sinh tế bào B hoặc T được đề xuất sau đây.

Phản ứng của tế bào lympho hỗn hợp của người

Phản ứng của tế bào lympho hỗn hợp (Mixed lymphocyte Reaction (MLR) là thử nghiệm chức năng mà đánh giá đáp ứng tăng sinh của tế bào lympho từ một cá thể (cá thể đáp ứng) đối với tế bào lympho từ cá thể khác (cá thể kích thích). Để tiến hành MLR ngoại lai, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells - PBMC) từ ba thể cho được phân lập từ các lớp đệm của kiểu HLA chưa được biết (Kantonspital Blutspendezentrum from Bern và Aarau, Switzerland). Các tế bào này được chuẩn bị ở $2x10^5$ trong 0,2mL môi trường nuôi cấy chứa RPMI 1640 GlutaMAX™ có huyết thanh bao thai bò 10% (fetal calf serum (FCS), 100U penixilin/ 100µg streptomyxin, 50µM 2-Mercaptoetanol. Các phản ứng hai cách riêng lẻ được thiết lập bằng cách trộn PBMC từ hai thể cho khác nhau ở tỷ lệ 1:1 và các quy trình đồng nuôi cấy được tiến hành theo ba bản sao giống hệt nhau trong các đĩa nuôi cấy mô đáy bằng 96 giếng trong 6 ngày ở 37°C, CO2 5%, khi có hoặc khi không có phạm vi nồng đội 8 điểm của các hợp chất thử nghiệm. Tế bào được gia thêm xung động bằng 3H-TdR (1µCi/0,2mL) trong 16h nuôi cấy cuối cùng và hoạt tính phóng xạ hợp nhất được sử dụng làm tiêu chuẩn đán giá sự

tăng sinh tế bào. Nồng độ mà ức chế 50% đáp ứng huMLR cực đại (IC50) được tính toán đối với mỗi hợp chất. xyclosporin được sử dụng làm đối chứng dương tính của sự ức chế huMLR.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào B ở người

PBMC được phân lập mới bởi mật độ Ficoll-Paque từ máu người blood và trải qua sự phân lập tế bào B âm tính. Tế bào B được tạo huyền phù lại trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50µg/mL gentamixin, 50µM 2-Mercaptoetanol, 1x ITS (Insulin, Transferrin và Natri Selenit), 1x axit amin không thiết yếu) ở nồng độ 9,104/ giếng trong đĩa nuôi cấy đáy bằng 96 giếng. Sự kích thích tế bào B được tiến hành bởi phân tử kháng thể kháng -IgM của người (30ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) hoặc bởi phối tử CD40 (3ug/mL) và IL-4 (75ng/mL) khi có mặt hoặc không có phạm vi nồng độ 7 điểm của các hợp chất thử nghiệm. Sau 72h nuôi cấy ở 37°C, CO2 10%, tế bào được gia thêm xung động bằng 3H-TdR (1µCi/giếng) đối với 6h nuôi cấy cuối cùng. Tiếp đó, các tế bào B được thu hoạch và sự hợp nhất của thymidin được đánh giá bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy. Trong số các việc xử lý hai bản sao giống hệt nhau, giá trị trung bình được tính và các dữ liệu này được vẽ sơ đồ trong XLfit 4 để các định các trị số IC50.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T của người

PBMC được phân lập mới bằng gradient mật độ Ficoll-Paque từ máu người và trải qua sự phân lập âm tính của tế bào T. Tế bào T được chuẩn bị trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640, HEPES, FCS 10%, 50µg/mL gentamixin, 50µM 2-Mercaptoetanol, 1x ITS (Insulin, Transferrin và Natri Selenit), 1x axit amin không thiết yếu) ở nồng độ 8,104/giếng trong đĩa nuôi cấy đáy bằng 96 giếng. Sự kích thích tế bào T được tiến hành bằng phân tử kháng thể kháng-CD3 của người (10ug/mL) hoặc bằng phân tử kháng-CD3 của người (5µg/mL) và phân tử kháng thể kháng-CD28 (1µg/mL) khi có hoặc không có phạm vi nồng độ 7 điểm của các hợp chất thử nghiệm. Sau 72h nuôi cấy ở 37°C, CO_2 10%, tế bào được gia thêm xung động bằng 3H-TdR (1 µCi/giếng) trong 6h nuôi cấy cuối cùng. Sự tăng sinh tế bào được đánh giá bằng sự hợp nhất của thymidin cho phép xác định IC50 đối với mỗi hợp chất thử nghiệm.

Điều hòa giảm hệ thống miễn dịch

Kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng để điều hòa, ví dụ, gây ra và khuếch đại, đáp ứng miễn dịch, ví dụ, đáp ứng tự miễn. Ví dụ, sự phong bế kháng-LAG-3 liên hợp với các protein tự than khác nhau có thể được sử dụng để thiết lập liệu trình tiêm chủng để tạo ra một cách hiệu quả đáp ứng miễn dịch kháng các protein tự thân này cho việc điều trị bệnh. Quả thực, nhiều đáp ứng kháng khối u liên quan đến các phản ứng chống lại bản thân (van Elsas *et al.* (2001) *J. Exp. Med.* 194:481-489; Overwijk, *et al.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96: 2982-2987; Rosenberg & White (1996) *J. Immunother Emphasis Tumor Immunol* 19 (1): 81-4). Ngoài ra, bệnh Alzheimer liên quan đến sự tích tụ không thích hợp peptit Aβ trong các lớp lắng đọng dạng tinh bột amyloit ở não; các phản ứng của kháng thể kháng dạng tinh bột amyloit có thể làm sạch các lớp lắng đọng dạng tinh bột amyloit (Schenk *et al.*, (1999) *Nature* 400: 173-177).

Các protein tự thân khác cũng có thể được sử dụng làm đích chẳng hạn như IgE cho việc điều trị dị ứng và hen, và TNFc đối với viêm khớp. Các đáp ứng của kháng thể đối với các hormon có thể được cảm ứng bằng việc sử dụng kháng thể kháng-LAG-3. Việc trung hòa các đáp ứng của kháng thể đối với hormon sinh sản có thể được sử dụng cho việc tránh thai. Việc trung hòa đáp ứng của kháng thể đối với hormon và các yếu tố hòa tan khác mà cần thiết cho sự sinh trưởng của các khối u cụ thể có thể cũng được xem là đích tiêm chủng dự phòng.

Các phương pháp tương tự như được mô tả ở trên cho việc sử dụng kháng thể kháng-LAG-3 có thể được sử dụng cho việc cảm ứng các đáp ứng tự miễn có tác dụng trị bệnh để điều trị bệnh nhân có sự tích tụ không thích hợp các tự kháng nguyên khác, chẳng hạn như các lớp lắng đọng dạng tinh bột amyloit, bao gồm Aβ trong bệnh Alzheimer, các xytokin chẳng hạn như TNFa, và IgE.

Theo các phương án khác, các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng cho đối tượng trong sự liên hợp với (ví dụ, trước, đồng thời hoặc sau) một hoặc nhiều trong số: ghép tủy xương, liệu pháp xâm lấn tế bào T sử dụng các chất hóa trị liệu chẳng hạn như, fludarabine, xạ trị bức xạ bên ngoài (external-beam radiation therapy-XRT), xyclophosphamit, và/ hoặc các kháng thể chẳng hạn như OKT3 hoặc CAMPATH. Theo một phương án, các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng sau liệu pháp xâm lấn tế bào B chẳng hạn như các chất mà phản ứng CD20, ví dụ, Rituxan. Ví dụ, Theo một phương án, đối tượng có thể trải qua việc điều trị tiêu chuẩn với hóa trị liệu liều cao sau

đó là ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Theo các phương án nhất định, sau khi chuyển ghép, đối tượng nhận các phân tử kháng thể kháng-LAG-3. Theo phương án bổ sung, các phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được sử dụng trước hoặc sau khi phẫu thuật.

Sử dụng trong chẩn đoán

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chẩn đoán để phát hiện sự có mặt của protein LAG-3 *in vitro* (ví dụ, in mẫu sinh học, chẳng hạn như sinh thiết mô, ví dụ, từ mô ung thư) hoặc *in vivo* (ví dụ, tạo ảnh *in vivo* ở đối tượng). Phương pháp này bao gồm: (i) cho mẫu tiếp xúc với phân tử kháng thể được mô tả ở đây, hoặc cho đối tượng này, dùng phân tử kháng thể; (tùy ý) (ii) tiếp xúc với mẫu tham chiếu, ví dụ, mẫu đối chứng (ví dụ, mẫu sinh học đối chứng, chẳng hạn như huyết tương, mô, sinh thiết) hoặc đối tượng đối chứng)); và (iii) phát hiện sự tạo phức hợp giữa phân tử kháng thể, và mẫu hoặc đối tượng, hoặc mẫu đối chứng hoặc đối tượng, trong đó sự thay đổi, ví dụ, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê, về sự tạo phức hợp trong mẫu hoặc đối tượng so với mẫu đối chứng hoặc đối tượng biểu thị sự có mặt của LAG-3 trong mẫu này. Phân tử kháng thể có thể được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng chất có thể được phát hiện để tạo thuận lợi cho việc phát hiện kháng thể được gắn hoặc không được gắn. Các chất có thể được phát hiện thích hợp bao gồm các enzym khác nhau, nhóm nhân tạo, nguyên liệu huỳnh quang, và nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ, như được mô tả ở trên và được mô tả cụ thể hơn sau đây.

Thuật ngữ "mẫu" như nó đề cập mà được sử dụng để phát hiện polypeptit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào, dịch tan tế bào, protein hoặc dịch chiết màng của tế bào, dịch cơ thể, hoặc mẫu mô.

Sự tạo phức giữa phân tử kháng thể và LAG-3 có thể được phát hiện bằng cách đánh giá hoặc quan sát phân tử gắn kết với kháng nguyên LAG-3 hoặc phân tử gắn kết không được gắn kết. Các thử nghiệm phát hiện thông thường có thể được sử dụng, ví dụ, các thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), phương pháp phân tích miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc hóa mô miễn dịch. Theo cách khác để đánh dấu phân tử kháng thể, sự có mặt của LAG-3 có thể được phân tích bằng phân tích miễn dịch cạnh tranh sử dụng phương pháp phân tích miễn dịch được đánh dấu bằng cơ chất phát hiện thích hợp và phân tử kháng thể được đánh dấu. Trong phương pháp phân tích này, mẫu sinh học, chất đánh dấu chuẩn và phân tử kháng thể được kết hợp và lượng chất chuẩn

đánh dấu liên kết với phân tử không được đánh dấu được xác định. Lượng LAG-3 trong mẫu tỷ lệ nghịch với lượng chất chuẩn đánh dấu liên kết với phân tử kháng thể này.

Axit nucleic

Sáng chế cũng mô tả đặc tính axit nucleic bao gồm các trình tự nucleotit mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ và các CDR của các phân tử kháng thể kháng-LAG-3, như được mô tả ở đây. Ví dụ, sáng chế mô tả đặc tính axit nucleic thứ nhất và thứ hai lần lượt mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, của phân tử kháng thể kháng-LAG-3 được chọn từ một hoặc nhiều trong số các phân tử kháng thể bộc lộ ở đây. Axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự tương đương (ví dụ, trình tự tương đồng ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn so với trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc mà khác không nhiều hơn 3, 6, 15, 30, hoặc 45 nucleotit so với các trình tự nêu trong các bảng ở đây.

Theo các phương án nhất định, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba các CDR từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tựa axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ). Theo các phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba các CDR từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hoặc hơn với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ). Cũng theo phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu các CDR từ các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, phần tử thế bảo thủ).

Theo các phương án nhất định, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba các CDR từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu

trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Theo phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, hoặc ba các CDR từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây). Cũng theo phương án khác, axit nucleic này có thể có trình tự nucleotit mã hóa ít nhất một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu các CDR từ các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự nucleotit như nêu trong các bảng ở đây, hoặc trình tự gần như tương đồng với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây (ví dụ, trình tự ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn với trình tự axit amin như nêu trong các bảng ở đây, và/ hoặc có khả năng lai trong điều kiện nghiêm ngặt được mô tả ở đây).

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả đặc tính tế bào vật chủ và vectơ chứa axit nucleic được mô tả ở đây. Các axit nucleic có thể có trong một vectơ hoặc các vectơ riêng biệt có trong cùng một tế bào vật chủ hoặc tế bào vật chủ riêng biệt, như được mô tả chi tiết hơn sau đây.

Vectơ

Cũng được đề xuất ở đây là các vectơ bao gồm các trình tự nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án, vectơ này chứa nucleotit mã hóa phân tử kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án, vectơ này chứa các trình tự nucleotit mô tả ở đây. Vectơ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virut, plasmit, cosmit, thực khuẩn thể lamda hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo ở nấm men (yeast artificial chromosome-YAC).

Nhiều hệ thống vectơ có thể được sử dụng. Ví dụ, một nhóm các vectơ sử dụng các thành phần ADN được dẫn xuất từ virut ở động vật chẳng hạn như, ví dụ, virut gây u nhú ở bò, virut polyoma, adenovirut, virut gây bệnh đậu mùa, baculovirut, retrovirut (virut sarcom Rous, MMTV hoặc MOMLV) hoặc virut SV40. Nhóm các vectơ khác sử dụng các thành phần ARN được tạo dẫn xuất từ virut ARN virut chẳng hạn như virut Semliki Forest, virut Eastern Equine Encephalitis và Flavivirut.

Ngoài ra, tế bào mà đã tích hợp ổn định ADN vào nhiễm sắc thể của chúng có thể được chọn bằng cách đưa vào một hoặc nhiều chỉ thị mà cho phép lựa chọn tế bào vật chủ đã được chuyển nhiễm. Chỉ thị này có thể cung cấp, ví dụ, prototropy cho vật chủ khuyết dưỡng, tính kháng dioxit, (ví dụ, kháng sinh), hoặc tính kháng đối với các kim loại nặng chẳng hạn như đồng, hoặc tương tự. Gen chỉ thị chọn lọc có thể được liên kết trực tiếp với các trình tự ADN cần được biểu hiện, hoặc đưa vào cùng một tế bào bằng cách đồng biến nạp. Các thành phần bổ sung cũng có thể cần thiết cho việc tổng hợp tối ưu mARN. Các thành phần này có thể bao gồm các tín hiệu ghép nối, cũng như trình tự khởi đầu phiên mã, yếu tố tăng cường, và các tín hiệu kết thúc.

Khi vectơ biểu hiện hoặc trình tự ADN chứa các cấu trúc này được chuẩn bị để biểu hiện, vectơ biểu hiện có thể được chuyển nhiễm hoặc đưa vào tế bào vật chủ thích hợp. các công nghệ khác nhau có thể được sử dụng để đạt được điều này, chẳng hạn như, ví dụ, dung hợp tế bào trần, kết tủa canxi phosphat, xung điện, tải nạp retrovirut, chuyển nhiễm virut, sung bắn gen, chuyển nhiễm lipit hoặc các công nghệ thông thường khác. Trong trường hợp dung hợp tế bào trần, các tế bào này được cho sinh trưởng trong môi trường và được sàng lọc đối ví hoạt tính thích hợp.

Các phương pháp và điều kiện nuôi cấy các tế bào chuyển nhiễm thu được và các phương pháp và điều kiện phục hồi phân tử kháng thể được sản xuất là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa tùy thuộc vào vectơ biểu hiện cụ thể và tế bào chủ động vật có vú cụ thể, trên cơ sở bản mô tả này.

Tế bào

Sáng chế cũng đề xuất tế bào vật chủ chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, tế bào vật chủ này được thiết kế di truyền để chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể.

Theo một phương án, các tế bào vật chủ được thiết kế di truyền bằng cách sử dụng casset biểu hiện. Cụm từ "casset biểu hiện," dùng để chỉ các trình tự nucleotit, có khả năng tác động đến sự biểu hiện của gen ở vật chủ phù hợp với các trình tự này. Các casset có thể bao gồm trình tự khởi đầu, khung đọc mở có hoặc không có intron, và tín hiệu kết thúc. Các yếu tố bổ sung mà cần hoặc hữu ích trong việc tác động đến sự biểu hiện cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn như, ví dụ, trình tự khởi đầu cảm ứng.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào vật chủ chứa vectơ được mô tả ở đây.

Tế bào này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào nhân thực, tế bào vi khuẩn, tế bào côn trùng, hoặc tế bào của người. Các tế bào nhân thực thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào Vero, tế bào HeLa, tế bào COS, tế bào CHO, tế bào HEK293, tế bào BHK, tế bào MDCKII và dòng tế bào Per C6 (ví dụ, tế bào PER C6 từ Crucell). Các tế bào côn trùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào Sf9.

Bảng 1. Các trình tự axit amin và nucleotit đối với các phân tử kháng thể của chuột, khảm và được làm giống như của người. Các phân tử kháng thể bao gồm mAb Của chuột BAP050, các mAb BAP050-chi khảm, các mAb BAP050-hum01 được làm giống như của người đến BAP050-hum20 được làm giống như của người, các mAb BAP050-hum01-Ser đến BAP050-hum15-Ser được làm giống như của người, BAP050-hum18-Ser đến BAP050-hum20-Ser, và các mAb BAP050-Dòng-F đến BAP050-Dòng-J được làm giống như của người. Các trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, các trình tự axit amin và trình tự nucleotit của các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, và các trình tự axit amin và trình tự nucleotit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện.

BAP050 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGM NWVRQTPGKGLKWMdGWINTDTGEPTYADDFKGR FAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPP YYYGTNNAEAMDYWGQGTAVTVSS
SEQ ID NO: 7	ADN VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGA AGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAA AGTGGATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGA

		GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTT GCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCT CTTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGCGGACAC GGCTACATATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCGCAGTCACCGTCTCCTC A
BAP050 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 16	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLN WYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGGGT KLEIK
SEQ ID NO: 17	ADN VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGT CTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAG TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG AGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAAC TCGAAGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACC AAGTTGGAAATCAAA
BAP050-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 20	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGM NWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF AFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 21	ADN VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGA AGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAA AGTGGATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTT GCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCT CTTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGCGGACAC GGCTACATATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 22	HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGM NWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF AFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 23	ADN HC	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGA AGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAA AGTGGATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTT GCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCT CTTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGCGGACAC GGCTACATATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA

		ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 24	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLN WYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 25	ADN VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGT CTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAG TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG AGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAAC TCGAAGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA

SEQ ID NO: 26	LC	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLN WYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ADN LC	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGT CTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAG TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG AGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAAC TCGAAGATATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA

		GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT

		GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 33	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 35	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG

		CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA

		GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT

		GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV

		KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

BAP050-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA

		GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 45	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 49	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 53	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG

		TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT

		ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC

		ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL

		APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

		CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG

		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10 HC		

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT

		GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG

		TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 69	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT

		ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 70	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 71	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC

		ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL

		APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 75	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

		CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG

		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 75	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum16 HC		

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGM NWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 77	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAA GGGTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTC ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCT ACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACAC CGCCATGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 78	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGM NWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 79	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAA GGGTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTC

		ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCT ACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACAC CGCCATGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum17 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 80	VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 81	ADN VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCTTCTGGATTCACCCTGACTAACTATGGCATG AATTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGA GCCAACGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACAC TGCTACATATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 82	HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 83	ADN HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCTTCTGGATTCACCCTGACTAACTATGGCATG AATTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGA GCCAACGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACAC TGCTACATATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum17 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 84	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 85	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CTCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAAT TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC

		TCCTGATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTA TTATAATCTCCCTTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 86	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 87	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CTCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAAT TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGG GGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTA TTATAATCTCCCTTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 89	ADN VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG

		TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	ADN LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT

		ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC

		ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum19 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 93	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 95	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC

		TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL

		APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

		CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum20 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 97	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG

		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 33	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 35	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

BAP050-hum02-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA

		GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC

		TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum04-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum04-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 45	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG

		TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT

		ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC

		ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 49	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL

		APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

		CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 53	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG

		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum07-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08-Ser HC		

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT

		GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG

		TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11-Ser HC		
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT

		ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC

		ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum11-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 57	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC

		TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL

		APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

		CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG

		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 109	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 110	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 111	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum13-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 37	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGA ACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14-Ser HC		

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 9	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 19	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT

		GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 41	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGC CCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 9	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 19	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG

		CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 61	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC

		TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF

		VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG

		TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 89	ADN VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA

SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	ADN LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG

		AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	ADN HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAA GGTTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT

		GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum19-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 93	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 95	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ADN VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT

		ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	ADN HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATG AACTGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGA GCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTT GTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCAT ATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTAT TACTACGGTACTAATAACGCGGAGGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC

		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum20-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 97	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLN WYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGG GATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG

		ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TTATAACCTTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP050-Dòng-F HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 112	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAA GGTGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC T
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK

		TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
SEQ ID NO: 114	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAA GGTGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Dòng-F LC		

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 115	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 117	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGC ACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC

		TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Dòng-G HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 112	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAA GGTGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC T
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG

SEQ ID NO: 114	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAA GGTGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Dòng-G LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 118	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGAT GAATTC
BAP050-Dòng-H HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 121	ADN VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC T
SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
SEQ ID NO: 123	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC

		CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Dòng-H LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG

		TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 118	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Dòng-I HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 124	ADN VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAA GGCATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATG AACTGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGG AGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGA GCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTC GTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTAC TACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAG C
SEQ ID NO: 125	ADN VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC T
SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
SEQ ID NO: 126	ADN HC	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAA GGCATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATG

		AACTGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGG AGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGA GCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTC GTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTAC TACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAG CGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTG GCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCA ACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTA CGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACG TGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGC GTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACC ATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCC AAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTG AAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTC TGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 127	ADN HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTG

		GCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Dòng-I LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 128	ADN VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTG TAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC

		TGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGC TGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTA CTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACT AAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 129	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGC ACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 130	ADN LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTG TAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC TGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGC TGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTA CTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACT AAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 131	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGC

		ACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Dòng-J HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	ADN VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAA AGCTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATG AACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTC GTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCT ACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTAC TACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAG C
SEQ ID NO: 133	ADN VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC

		GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC T
SEQ ID NO: 134	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPY YYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
SEQ ID NO: 135	ADN HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAA AGCTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATG AACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTC GTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCT ACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTAC TACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAG CGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTG GCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCA ACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTA CGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACG TGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGC GTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC

		CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACC ATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCC AAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTG AAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTC TGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 136	ADN HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGA AGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATG AACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGA GCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTC GTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCT ACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTAC TACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACT ATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG AAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGT CCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC

		CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Dòng-J LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 137	ADN VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTG TAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGG AATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGT CAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTA CTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACT AAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 118	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYG TDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 138	ADN LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTG

		TAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGG AATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGT CAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTA CTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACT AAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 139	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGT CTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGC TGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGG CATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGC ACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTA CTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-chi HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-chi LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC

SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum01 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum02 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum03 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum04 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA

SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum05 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum06 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum07 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum08 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum09 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum10 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum11 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum12 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC

SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum12 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum13 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum14 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum15 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA

SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum16 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum16 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum17 HC		
SEQ ID NO: 152 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGCATGAAT
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAACGTATG CCGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTGACTAACTAT
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGGGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum17 LC		
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR1	TCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAAT
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR2	TATACATCCACTTTGCACCTG
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAACAGTATTATAATCTCCCTTGGACG

SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATTAGCAACTAT
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR2	TATACATCC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR3	TATTATAATCTCCCTTGG
BAP050-hum18 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum18 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum19 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum20 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum01-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum02-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum03-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum04-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA

SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum05-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum06-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum07-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum08-Ser LC		

SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum09-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC

SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum10-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum11-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG

BAP050-hum12-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum12-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum13-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum14-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum15-Ser LC		

SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum18-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum18-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum19-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATG CTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGG AGGCTATGGACTAC
BAP050-hum20-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-Dòng-F HC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC

SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
BAP050-Dòng-FLC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Dòng-GHC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
BAP050-Dòng-GLC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC

SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Dòng-H HC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
BAP050-Dòng-H LC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Dòng-I HC		
SEQ ID NO: 173 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACG CGGACGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCG AAGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC

SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 175 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCG AAGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
BAP050-Dòng-I LC		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Dòng-J HC		
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCG AGGCTATGGACTAC

SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 287 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCG AGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCG AGGCCATGGACTAT
BAP050-Dòng-J LC		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Bảng 2. Trình tự axit amin và trình tự nucleotit của vùng khung trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các mAb BAP050-hum01 đến BAP050-hum20 được làm giống như của người, BAP050-hum01-Ser đến BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser đến BAP050-hum20-Ser, và BAP050-Dòng-F đến BAP050-Dòng-J

	Trình tự axit amin	**Trình tự nucleotit**
VHFW 1 (kiểu a)	EVQLVQSGAEVKKPGA TVKISCKVS (SEQ ID NO: 187)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTC CTGCAAGGTGTCC (SEQ ID NO: 188) GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTC CTGCAAGGTTTCT (SEQ ID NO: 189)
VHFW 1 (kiểu b)	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS (SEQ ID NO: 190)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTC GTGCAAGGCATCC (SEQ ID NO: 191) CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCT (SEQ ID NO: 192) CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 193)
VHFW 1 (kiểu c)	EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGS (SEQ ID NO: 194)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGG TGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTC CTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 195)
VHFW 1 (kiểu d)	QVQLVQSGSELKKPGA SVKVSCKAS (SEQ ID NO: 196)	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGT TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTC CTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 197)
VHFW 2 (kiểu a)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 198)	TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATGGGC (SEQ ID NO: 199) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGC (SEQ ID NO: 200) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 201)
VHFW 2 (kiểu b)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO: 202)	TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGG AGTGGATCGGA (SEQ ID NO: 203) TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGC (SEQ ID NO: 204)

		TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTG AGTGGATAGGT (SEQ ID NO: 205)
VHFW 2 (kiểu c)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 206)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTG AGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 207)
VHFW 2 (kiểu d)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 208)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 209)
VHFW 3 (kiểu a)	RFVFSLDTSVSTAYLQ ICSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 210)	AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCA GCACGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAA GGCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGCA AGA (SEQ ID NO: 211)
VHFW 3 (kiểu a - Ser)	RFVFSLDTSVSTAYLQ ISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 212)	CGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGT CCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAA AGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCG AGG SEQ ID NO: 213) AGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGT CTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAA GGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCT AGA SEQ ID NO: 214) AGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGT CCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAA GGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCC CGG (SEQ ID NO: 215) AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCA GCACGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAA GGCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGCA AGA (SEQ ID NO: 216)
VHFW 3 (kiểu b)	RVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR (SEQ ID NO: 217)	AGAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCA GCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAA GGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCA AGA (SEQ ID NO: 218)
VHFW 3 (kiểu c)	RFVFSLDTSVSTAYLQ ISTLKAEDTATYFCAR (SEQ ID NO: 219)	CGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCA GCACGGCATATCTGCAGATCAGCACGCTAAA GGCTGAGGACACTGCTACATATTTCTGTGCA AGA (SEQ ID NO: 220)
VHFW 4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221)	TGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCA GC (SEQ ID NO: 222)

		TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 223) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 224) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 225)
VLFW1 (kiểu a)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 226)	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 227) GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGT (SEQ ID NO: 228) GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 229)
VLFW1 (kiểu b)	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 230)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 231)
VLFW1 (kiểu c)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 232)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (kiểu d)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 234)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 235)
VLFW1 (kiểu e)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 236)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 237)
VLFW1 (kiểu f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 238)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 239)
VLFW2 (kiểu a)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 240)	TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 241) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 242) TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 243)

VLFW2 (kiểu b)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 244)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 245)
VLFW2 (kiểu c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 246)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCAC AGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 247)
VLFW2 (kiểu d)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 248)	TGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTC AGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 249) TGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTC AGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 250) TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCAC AGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 251)
VLFW3 (kiểu a)	GVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYC (SEQ ID NO: 252)	GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTC CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGC (SEQ ID NO: 253) GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAG CCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGT (SEQ ID NO: 254)
VLFW3 (kiểu b)	GIPPRFSGSGYGTDFT LTINNIESEDAAYYFC (SEQ ID NO: 255)	GGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAA TATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGT (SEQ ID NO: 256) GGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAA CATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGC (SEQ ID NO: 257) GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGT ATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAA CATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGT (SEQ ID NO: 258)
VLFW3 (kiểu c)	GIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 259)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG ACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGT (SEQ ID NO: 260)
VLFW3 (kiểu d)	GVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 261)	GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAG

		CCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTAC TGT (SEQ ID NO: 262) GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCT CTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTC CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGC (SEQ ID NO: 263) GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGAT CTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGT (SEQ ID NO: 264)
VLFW3 (kiểu e)	GVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 265)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGT (SEQ ID NO: 266)
VLFW3 (kiểu f)	GVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 267)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGAT CTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTAC TGT (SEQ ID NO: 268)
VLFW3 (kiểu g)	GIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 269)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG ACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGT (SEQ ID NO: 270)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 271)	TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 272) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 273) TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 274)

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

HC	**Trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG4 (S228P) (Đánh số theo EU)**			
	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS
	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT
	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV
	FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD
	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK
	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSQEEMTK

	NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 275)
LC	**Trình tự axit amin vùng cố định kapa của người** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 276)
HC	**Trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG4 (S228P) thiếu lysin đầu C (K) (Đánh số theo EU)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 277)
HC	**IgG1 kiểu dại** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 278)
HC	**trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (N297A) (Đánh số theo EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 279)
HC	**trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (D265A, P329A) (Đánh số theo EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW

	YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 280)
HC	**trình tự axit amin vùng cố định đột biến IgG1 (L234A, L235A) (Đánh số theo EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)

Bảng 4. Trình tự axit amin của các trình tự dẫn đầu trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các mAb BAP050-Dòng-F đến BAP050-Dòng-J được làm giống như của người

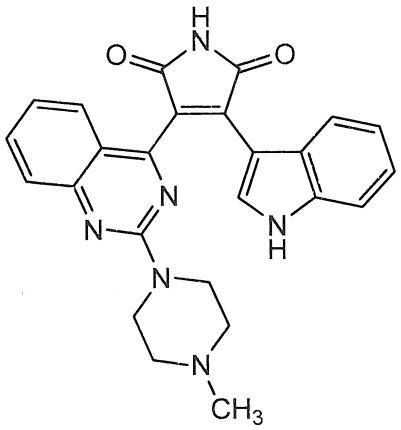
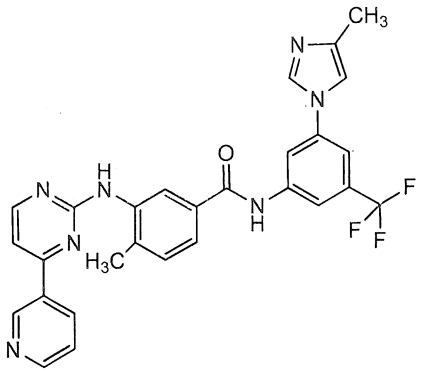
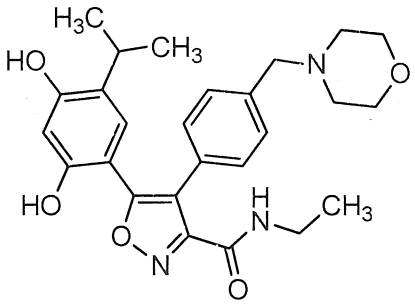
BAP050-Dòng-F	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Dòng-F	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Dòng-G	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Dòng-G	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Dòng-H	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Dòng-H	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Dòng-I	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Dòng-I	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Dòng-J	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Dòng-J	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)

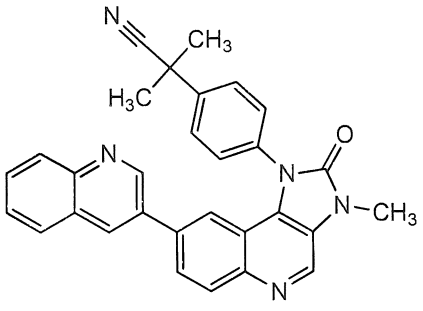
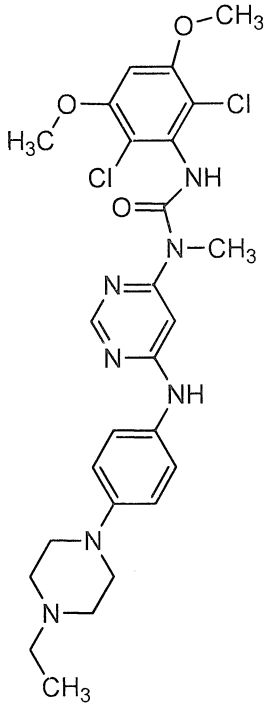
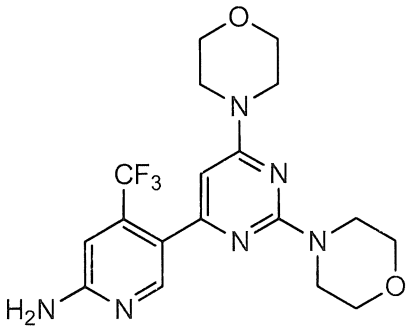
Bảng 5. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

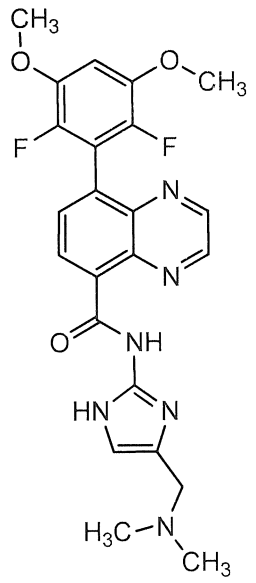
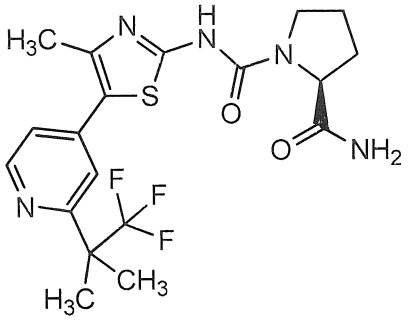
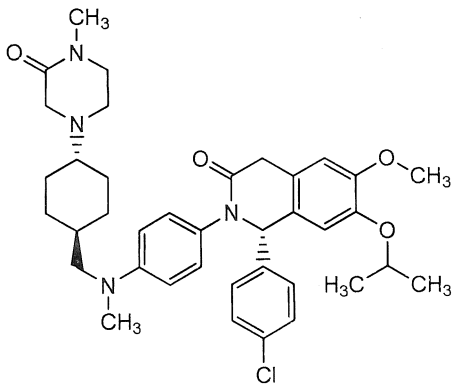
Bảng 6. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

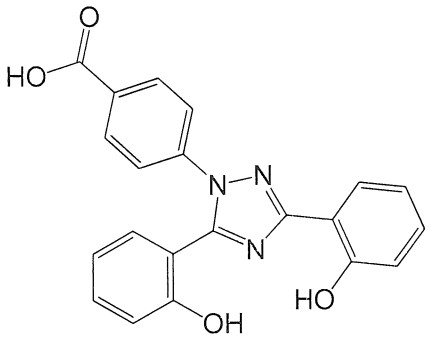
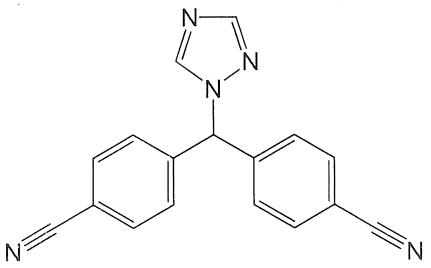
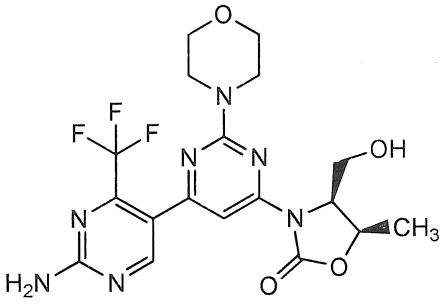
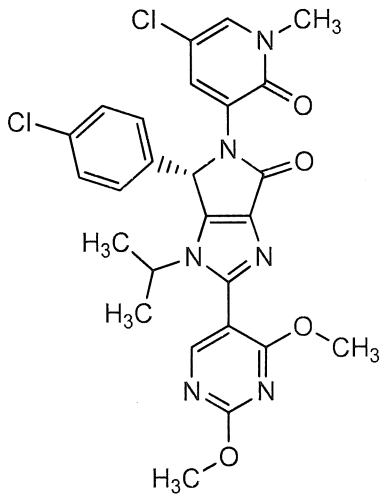
Bảng 7. Các chất trị liệu đã chọn mà có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng-LAG-3, ví dụ, dưới dạng chất đơn lẻ hoặc kết hợp với các chất điều hòa miễn

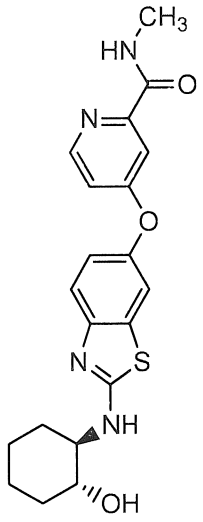
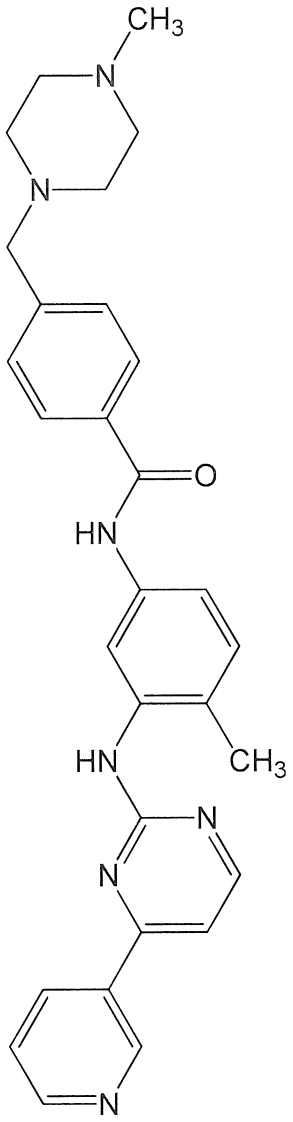
dịch khác mô tả ở đây. Mỗi tài liệu được liệt kê trong Bảng này được đưa vào đây bằng cách tham khảo toàn bộ, bao gồm tất cả các công thức cấu trúc trong đó.

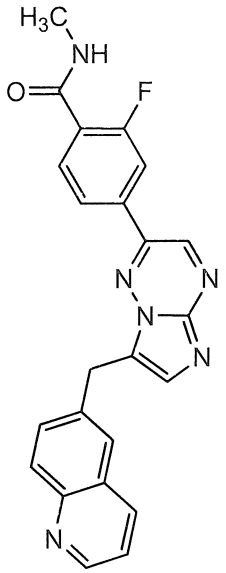
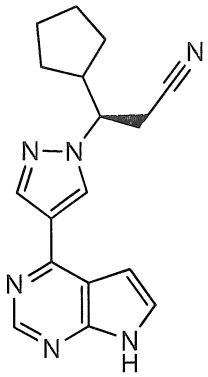
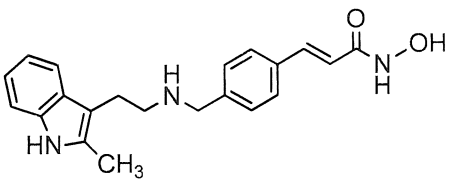
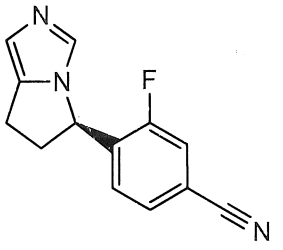
Hợp chất số	Tên chung Tên thương mại	Cấu trúc hợp chất	Patent / công bố đơn patent
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohydrat TASIGNA ®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

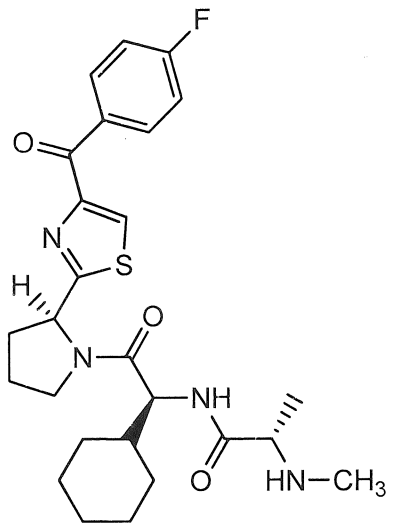
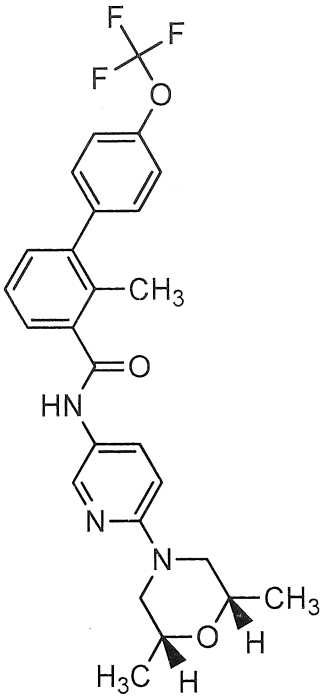
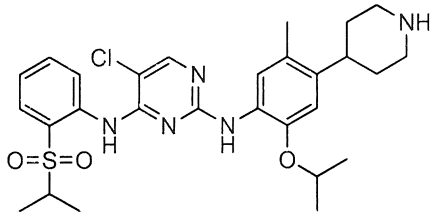
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	Buparlisib		WO 2007/084786

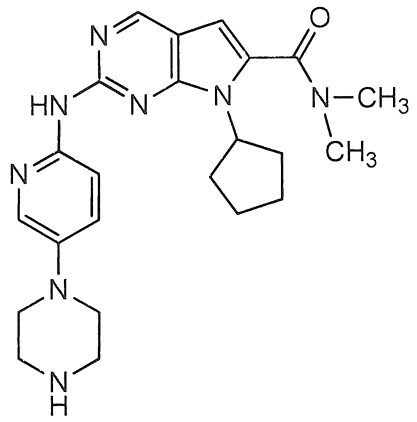
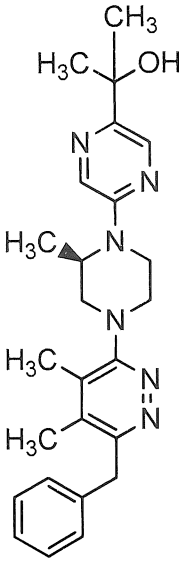
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 chất ức chế	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

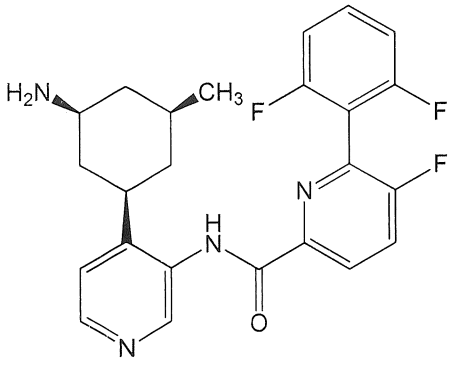
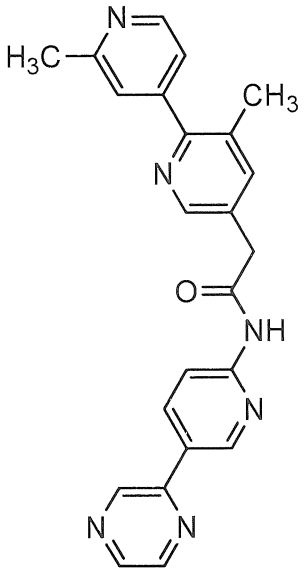
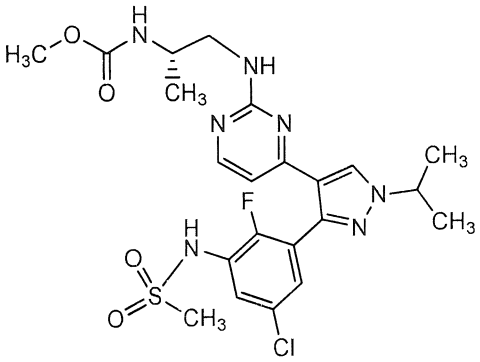
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

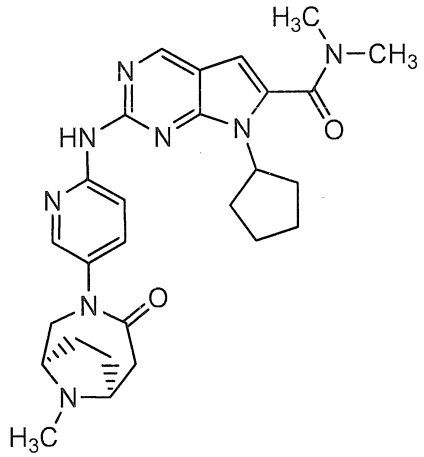
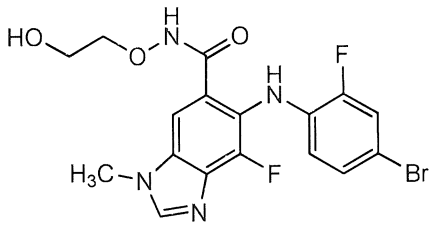
A15			WO 2005/073224
A16	Imatinib mesylat GLEEVEC ®	 Mesylat	WO 1999/003854

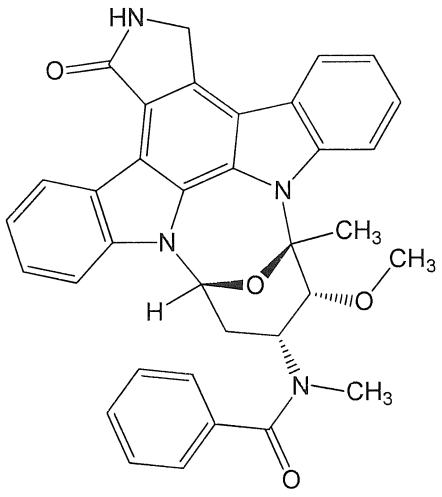
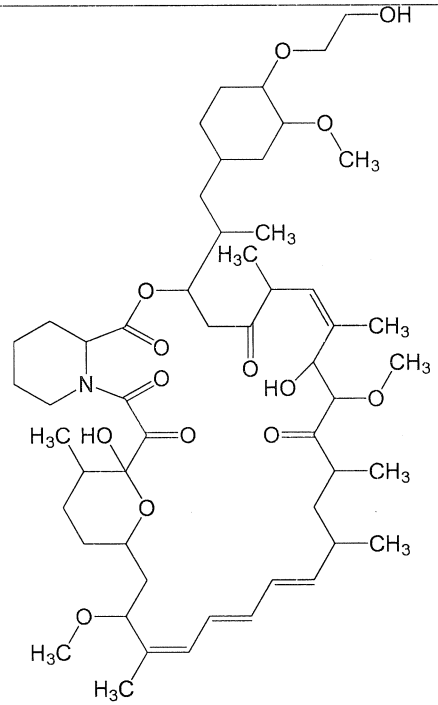
A17		 Muối dihydroclorua	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	Ruxolitinib Phosphat JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

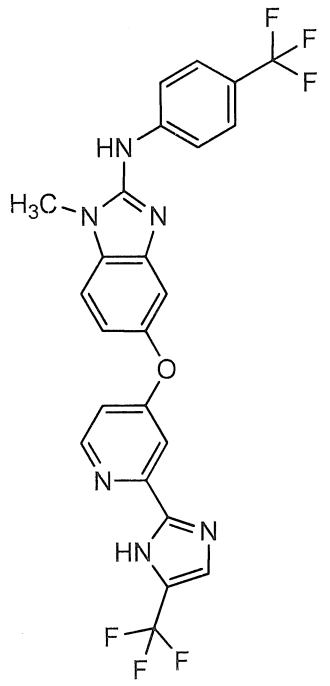
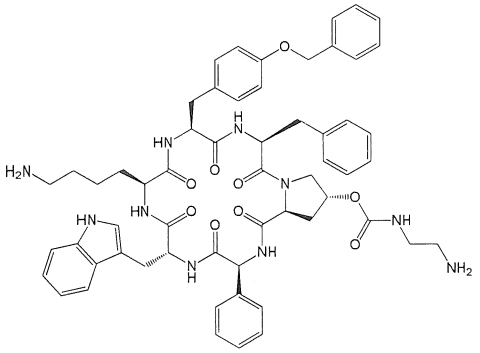
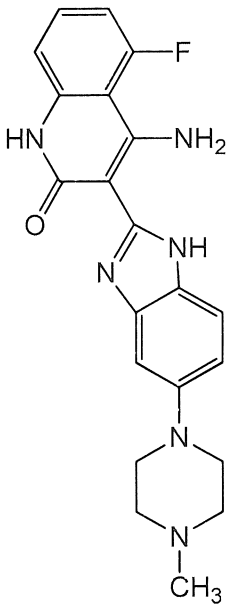
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	Sonidegib phosphat		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	ceritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

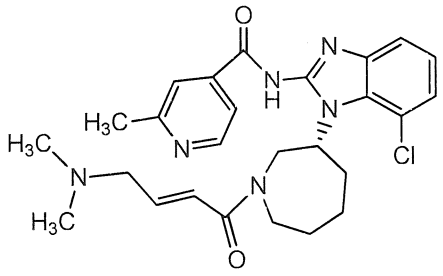
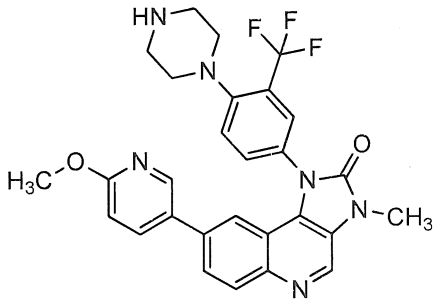
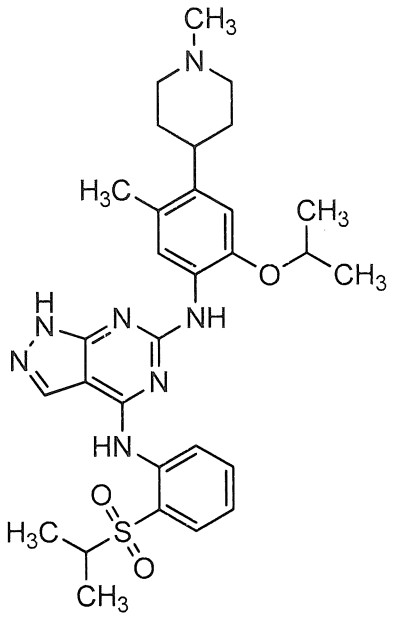
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		Kháng thể đơn dòng của người đối với PRLR	US 7,867,493

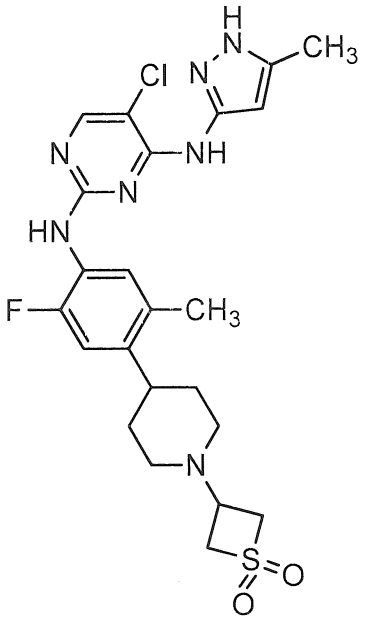
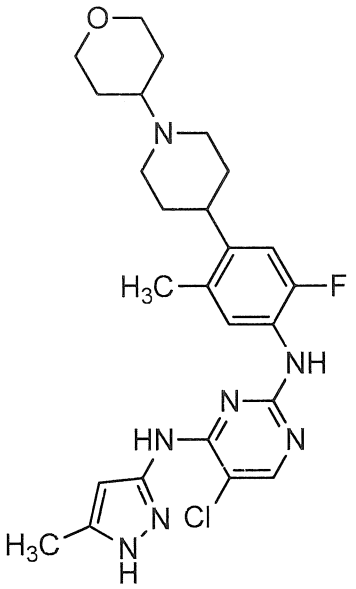
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409

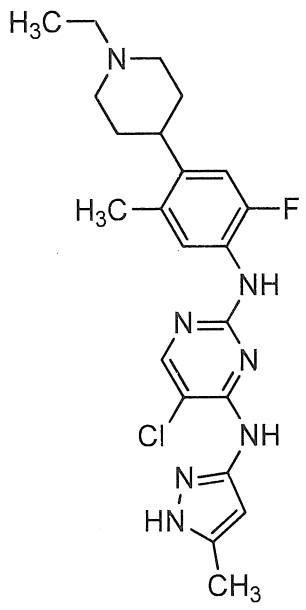
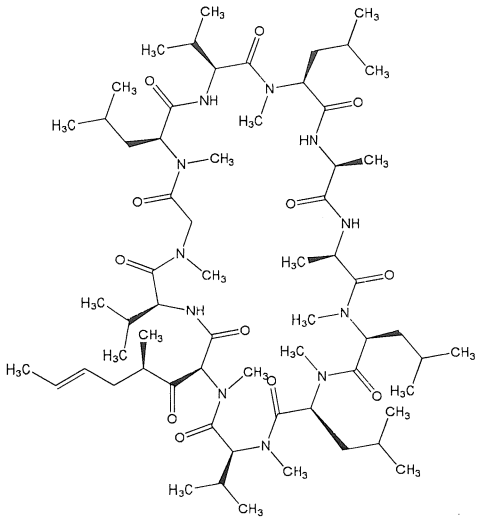
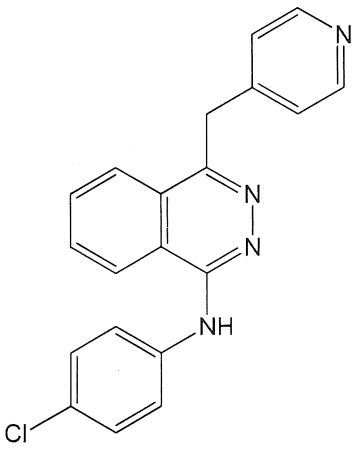
			
A31		Kháng thể đơn dòng của người đối với HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		Liên hợp kháng thể dược chất (Antibody Drug Conjugate - ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (xem bảng 1, đoạn [00191]) Linker: SMCC (xem đoạn [00117] Payload: DM1 (xem đoạn [00111] Cũng xem yêu cầu bảo hộ 29
A33		Kháng thể đơn dòng hoặc Fab đối với M-CSF	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914

A35	Midostaurin		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	Everolimus AFINITOR ®		WO 2014/085318

A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	Pasireotit diaspartat SIGNIFOR ®		WO2002/010192 US 7,473,761
A39	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556

A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858

A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

A45			WO 2010/002655
A46	Valspodar AMDRAY ™		EP 296122
A47	Vatalanib sucxinat	 sucxinat	WO 98/35958
A48		chất ức chế IDH	WO2014/141104

A49		Chất ức chế BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		chất ức chế cRAF	WO2014/151616
A51		chất ức chế cạnh tranh ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được nêu nhằm hỗ trợ trong việc hiểu rõ sáng chế mà không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ.

Ví dụ 1: Quy trình làm giống như của người của kháng thể kháng-LAG-3, BAP050

Kháng thể đơn dòng kháng-LAG-3 của chuột, BAP050, được làm giống như của người. Thu được các trình tự và mẫu thử nghiệm của hai mươi dòng BAP050 được làm giống như của người có các trình tự vùng biến đổi độc nhất. Các dòng này được phân tích thêm đối với các chức năng sinh học của chúng (ví dụ, gắn kết kháng nguyên và phong bế phối tử), đặc trưng cấu trúc, và sự biểu hiện tạm thời trong tế bào CHO.

Ví dụ 1.1: Công nghệ và quy trình làm giống như của người

Quy trình làm giống như của người của BAP050 được tiến hành bằng cách sử dụng thư viện tái tổ hợp vùng khung vùng biến đổi dòng mầm của người (framework-FWs). Công nghệ này đòi hỏi việc chuyển các CDR của chuột trong khung đến thư viện các vùng biến đổi của người (variable regions-VRs) mà được tạo cấu trúc bằng cách kết hợp ngẫu nhiên các trình tự FW1, FW2 và FW3 dòng mầm của người. Chỉ một trình tự FW4 được sử dụng, đó là WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221) đối với chuỗi nặng (HC) (phân nhóm HC của người I theo Kabat phân nhóm I, No. 21) và FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 271) đối với chuỗi nhẹ (LC) (phân nhóm κ của người I theo Kabat, No. 5). Thư viện các trình tự VR được dung hợp với các trình tự vùng cố định (CR) của người, IgG4(S228P) của người của HC và CR κ của người của LC, và thư viện thu được của toàn bộ IgG được biểu hiện trong tế bào CHO để sàng lọc. Quy trình sàng lọc được tiến hành với dịch nổi nuôi cấy mô đánh giá ái lực gắn kết trên tế bào biểu hiện kháng nguyên ở dạng ELISA tế bào nguyên vẹn hoặc trên FACS.

Quy trình làm giống như của người quy trình được tiến hành theo cách từng bước bắt đầu bằng sự tạo cấu trúc và sự biểu hiện của mAb khảm thích hợp (VR của chuột, IgG4(S228P), κ của người), mà có thể dùng làm bộ so sánh đối với việc sàng lọc các dòng được làm giống như của người. Các trình tự axit amin vùng cố định đối với chuỗi nặng IgG4(S228P) của người và chuỗi nhẹ kapa của người được thể hiện trong Bảng 6.

Quy trình làm giống như của người của VR của LC và HC được tiến hành theo hai bước độc lập. Thư viện LC được làm giống như của người (huLC) được tạo cặp với HC khảm (VR của chuột, IgG4(S228P)) và các mAb "một nửa được làm giống như của người" thu được được sàng lọc đối với hoạt tính gắn kết bằng ELISA. huLC của các dòng có hoạt tính gắn kết thích hợp ($\geqslant$ sự gắn kết của mAb khảm) được chọn lọc. Tương tự, thư viện HC được làm giống như của người (huHC) được tạo cặp với LC khảm (VR của chuột, κ của người) và được sang lọc đối với hoạt tính gắn kết bằng ELISA. huHC của các dòng có hoạt tính gắn kết thích hợp ($\geqslant$ sự gắn kết của mAb khảm) được chọn lọc.

Các vùng biến đổi của huLC và huHC đã được chọn được đọc trình tự để xác định huLC và huHC có các trình tự độc nhất (một số dòng từ quy trình chọn quy trình chọn lọc ban đầu có thể chia sẻ cùng LC hoặc HC). huLC và huHC độc nhất này tiếp đó được tổ hợp ngẫu nhiên để tạo thư viện nhỏ của các humAb, mà được biểu hiện trong các tế bào CHO và được sàng lọc trên tế bào trình diện kháng nguyên ở dạng ELISA và FACS. Các dòng có hoạt tính gắn kết mà bằng hoặc tốt hơn sự gắn kết của mAb đối chứng khảm là thành phẩm của quy trình làm giống như của người.

Ví dụ 1.2: Trình tự mAb của chuột

Các trình tự vùng biến đổi trên LC và HC của mAb kháng-LAG-3 của chuột được xác định. Các trình tự thu được từ hai thử nghiệm độc lập là giống nhau và được thể hiện trong Fig.1.

Phân tích dòng mầm được tiến hành và một phần kết quả được thể hiện trong Fig.2 dưới dạng bắt cặp trình tự axit amin. Đối với chuỗi nhẹ, gen V có độ tương đồng 96,88% so với mIGkV10-94*01F (279/288 nts) và gen J có độ tương đồng 97,30% so với mIGkJ1*01F (36/37 nts). Đối với chuỗi nặng, gen V có độ tương đồngg 96,88% so với mIGHV9-3-1*01F (279/288 nts), gen J có độ tương đồng 86,79% so với mIGHJ4*01F, và gen D là mIGHD1-1*01F.

Ví dụ 1.3: Các dòng kháng thể được làm giống như của người

Như được thể hiện trong Fig.3, quy trình làm giống như của người thu được hai mươi dòng được làm giống như của người có ái lực gắn kết có thể so sánh với ái lực gắn kết của kháng thể khảm. Ngoài dữ liệu gắn kết, đối với mỗi dòng, các trình tự trên VR được cung cấp cùng với mẫu của mAb. Các mẫu này được chuẩn bị bằng các chuyển nhiễm tạm thời tế bào CHO và là các dịch nổi nuôi cấy mô đậm đặc. Nồng độ mAb trong các dung dịch này đã được xác định bằng ELISA đặc hiệu IgG4.

Như được thể hiện trong Fig.4, hai mươi dòng độc nhất là các tổ hợp của sáu HC độc nhất và mười hai LC độc nhất. Các trình tự axit amin và nucleotit của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các dòng BAP050 được làm giống như của người được thể hiện trong Bảng 1. Trình tự axit amin và nucleotit của CDR trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các dòng BAP050 được làm giống như của người được thể hiện trong Bảng 1.

Sự đa dạng hạn chế thu được đối với vùng FW3 trên HC với mười tám dòng có cùng FWH3, mà là từ dòng mầm của người IGHV7-4 và có gốc Cys được bộc lộ ở vị trí 84 của các dòng được làm giống như của người. Đặc trưng là, các trình tự VHFW3 có liên quan chặt chẽ có gốc Ser hoặc Ala ở vị trí này. Do đó, Cys84 được thay bằng Ser trong các dòng được làm giống như của người đã chọn.

Fig. 4 chỉ ra rằng các mẫu này khác nhau nồng độ mAb, nằm trong khoảng từ 3,2µg/mL đến 35,8µg/mL. Các số này có tính đại diện của một số thử nghiệm biểu hiện tạm thời.

Ví dụ 1.4: Phân tích các dòng được làm giống như của người

Ví dụ 1.4.1: Phân tích hoạt tính gắn kết và tính đặc hiệu gắn kết của các dòng được làm giống như của người

Hoạt tính và tính đặc hiệu gắn kết được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng nồng độ cố định của mAb của chuột được đánh dấu FITC, các dịch pha loãng theo thứ tự của các mAb thử nghiệm, và các tế bào CHO biểu hiện LAG-3. Việc ủ với các hỗn hợp mAb có tỷ lệ nồng độ khác nhau của mAb thử nghiệm so với mAb được đánh dấu là ở 4°C trong 30 phút. Tiếp đó, định lượng mAb của chuột đã được đánh dấu gắn vào sử dụng thiết bị FACS. Tiến hành thử nghiệm này hai lần. Các kết quả được thể hiện trong các Fig. 5A-5B.

Trong độ chính xác của thử nghiệm, tất cả các dòng được làm giống như của người thể hiện hoạt tính tương tự để cạnh tranh với sự gắn kết của mAb của chuột được đánh dấu. Hoạt tính này cũng có thể so sánh với hoạt tính của mAb của chuột bố mẹ và mAb khảm. Các mAb được xếp hạng so với nhau. Ví dụ, nó có thể là chất cạnh tranh yếu hơn nếu trong cả hai thử nghiệm đường cong của dòng nhất định nằm về bên phải của đường cong mAb khảm hoặc nó có thể là chất cạnh tranh tốt hơn nếu đường cong của dòng nhất định nằm về bên trái của đường cong mAb. Hệ thống xếp hạng này được sử dụng trong Fig.6.

Ví dụ 1.4.2: Phân tích trình tự các dòng được làm giống như của người

Dựa vào đặc trưng cấu trúc, phân chia hai mươi mAb được làm giống như của người thành sáu nhóm và xếp hạng chúng từ A đến F. Các kết quả được thể hiện trong Fig.6.

Ví dụ 1.4.3: Chọn lọc các dòng được làm giống như của người và tạo các phiên bản mới có đột biến C84S

Fig. 6 tóm tắt dữ liệu mà đã được xem xét cho việc chọn lọc các dòng được làm giống như của người. Dữ liệu biểu hiện (cột thứ hai), sự đa dạng về thành phần của các vùng biến đổi (cột thứ ba), các xếp hạng tương đối trong các nghiên cứu gắn kết (cột 4 và 5), và phân tích cấu trúc (cột thứ sáu) được xem xét. Các đặc tính nhất định mà dẫn đến sự chọn lọc các dòng riêng lẻ được đánh dấu bằng các trường màu xám.

Các dòng nhất định được tạo đột biến ở vị trí 84 của VHFW3 từ Cys thành Ser (*xem* Ví dụ 1.3 nêu trên). Các phiên bản mới được gọi là các dòng số 1S, 2S, 5S, 9S, 11S, 12S, và 13S, và cùng với các dòng huBAP050(Ser).

Ví dụ 1.4.4: Phân tích hoạt tính gắn kết và tính đặc hiệu gắn kết của các dòng huBAP050(Ser)

Các phiên bản mới của các dòng đã chọn có đột biến C84S ở VHFW3 trải qua thử nghiệm gắn kết cạnh tranh tương tự như được mô tả trong Ví dụ 1.4.1. Thử nghiệm này bao gồm các dòng được làm giống như của người ban đầu với gốc Cys84, các dòng được làm giống như của người mới với gốc Ser84, mAb khảm và mAb của chuột bố mẹ. Các kết quả được thể hiện ở Fig.7.

Tất cả các biến thể thử nghiệm có thể so sánh với mAb bố mẹ của chuột trong việc phong bế sự gắn kết của mAb của chuột đánh dấu với tế bào CHO biểu hiện LAG-3.

Tiếp đó, việc xử lý các dòng được làm giống như của người mới có gốc Ser84 không khác so với việc xử lý các dòng được làm giống như của người ban đầu có gốc Cys84.

Ví dụ 1.4.5: Phong bế gắn kết của LAG-3-Ig với MHC nhóm II trên các tế bào Daudi

LAG-3 gắn kết với MHC nhóm II, do đó các dòng huBAP050(Ser) được thử nghiệm đối với khả năng của chúng để phong bế sự gắn kết LAG-3-Ig hòa tan với tế bào Daudi (dòng tế bào u lympho Burkitt) mà biểu hiện MHC nhóm II. Khả năng phong bế của các mAb được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng nồng độ cố định của LAG-3-huIgG1 Fc dung hợp protein (2 µg/mL), các dịch pha loãng theo thứ tự của các mAb cần được thử nghiệm, và các tế bào Daudi. Việc ủ là ở 4 °C trong 30 phút. Protein dung hợp phối tử gắn kết được phát hiện bằng mảnh F(ab')2 liên hợp PE của IgG kháng người của dê mà không nhận biết mAb của IgG4 (Southern Biotech 2043-09), và phép đo đếm tế bào theo dòng chảy. Các kết quả được thể hiện trong Fig.8.

Trong độ chính xác của các thử nghiệm này, bảy dòng huBAP050(Ser), mAb khảm và mAb bố mẹ của chuột minh họa hoạt tính phong bế so sánh đối với LAG-3-Ig.

Ví dụ 1.4.6: Phân tích epitop tế bào T

Phân tích các mAb được làm giống như của người đối với các epitop của tế bào T sử dụng Epibase™. Thuật toán này phân tích mỗi peptit (mỗi 10-mer dọc theo sự dịch chuyển của protein bởi một axit amin) để gắn kết với HLA nhóm II. Nó ước lượng năng lượng tự do của sự gắn kết ($\Delta G_{gắn\ kết}$) đối với mỗi peptit và tính toán KD giả định ($\Delta G_{gắn\ kết} = RT\ lnK_D$). Tiếp đó các peptit được đánh dấu S, M, hoặc N đối với các gắn kết mạnh, trung bình và không gắn kết. Các trị số ngưỡng được sử dụng cho sự phân loại này khác nhau đối với mỗi alotyp.

Các dữ liệu này được định mức đến điểm nguy cơ. Tổng "điểm nguy cơ" là tổng số của tất cả các epitop tiềm năng đối với tất cả các alen thử nghiệm, được đo bằng ái lực của các peptit tương ứng nhưng loại bỏ tất cả các epitop tiềm năng trong các trình tự các trình tự dòng mầm (trị số thấp hợp của chúng là "tốt hơn")

Có khoảng ba loại mAb, được tạo dẫn xuất từ bộ lớn của các mAb có thành phần khác nhau như được mô tả sau đây.

Điểm nguy cơ khoảng 500: các mAb hoàn toàn là của người được tạo ra từ người, chuột "được làm giống như của người", và thư viện thực khuẩn thể ("các trị số nhỏ hơn 500 là thực sự tốt đối với kháng thể hoàn toàn là của người"). Các mAb được làm giống như

của người mà được thiết kế đặc biệt (thậm chí là CDR) để có điểm thấp đặc trưng là thuộc loại nguy cơ 500-700.

Điểm nguy cơ khoảng 900: các kháng thể ghép CDR điển hình, mà có CDR hoàn toàn của chuột có hoặc không có thay đổi trong vùng FW ("Gary Queen technology"); các mAb ghép CDR đã được thừa nhận về cơ bản thuộc loại này.

Điểm nguy cơ khoảng 1500: mAb khảm.

Các kết quả đối với các mAb được làm giống như của người BAP050 là:

Dòng số	Điểm nguy cơ
01	999
02	1006
05	967
09	998
11	1042
12	1042
13	950

Các điểm nguy cơ của bảy dòng được làm giống như của người đã chọn thuộc loại mAb ghép CDR điển hình. Ví dụ, mAb của người, adalimumab (Humira®), có điểm là 654, mà là tương đối cao đối với các mAb của người (ở đầu trên của đường cong Gaussian) nhưng thấp so với mAb ghép CDR điển hình.

Các điểm này xuất phát từ CDR của chuột, cụ thể là gốc Y. Các điểm này là các điểm chấp nhận được đối với kháng thể để điều trị bệnh ung thư. Sự thay đổi điểm sẽ có nghĩa là thiết kế CDR của chuột, cụ thể là loại bỏ gốc Y.

Tóm tắt và kết luận

Kháng thể đơn dòng kháng -LAG-3 của chuột, BAP050, được làm giống như của người. Công nghệ này bao gồm việc tách dòng CDR của chuột trong khung thành thư viện có trật tự của các vùng khung trong vùng biến đổi của dòng mầm của người, biểu hiện thư viện các vùng biến đổi được tách dòng dưới dạng mAb được làm giống như của người IgG4(S228P) nguyên vẹn trong các tế bào CHO, và chọn dòng mà gắn kết với ái lực so sánh hoặc cao hơn với đích dưới dạng mAb bố mẹ. Do đó, CDR của chuột được đề nghị để chọn lọc các trình tự vùng khung dòng mầm tốt nhất mà bảo toàn cấu hình của chúng và do đó bảo toàn ái lực gắn kết và tính đặc hiệu gắn kết của mAb của

chuột bố mẹ. Thu được các trình tự và mẫu thử nghiệm của hai mươi phiên bản được làm giống như của người có các trình tự vùng biến đổi độc nhất, mà đã trải qua thử nghiệm gắn kết với các tế bào CHO chuyển nhiễm LAG-3. Mười tám dòng có cùng trình tự dòng mầm HC FW3, mà có Cys hiếm ở vị trí 84. Trong bảy dòng đã chọn, Cys được thay bằng Ser tạo ra các dòng huBAP050(Ser) được đánh dấu mAb mới. Các dòng này được phân tích thêm về các chức năng sinh học của chúng (ví dụ, gắn kết kháng nguyên và phong bế phối tử), đặc trưng cấu trúc, và sự biểu hiện tạm thời trong tế bào CHO.

Ví dụ 2: Sự biểu hiện của kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người, BAP050

Chọn năm dòng được làm giống như của người đã được mô tả trong Ví dụ 1 cho sự đánh giá sự biểu hiện trong tế bào buồng trứng của chuột hamster Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary-CHO).

Tạo cấu trúc các vectơ đơn gen (Single gene vectơ - SGV) sử dụng vectơ Lonza's GS Xceed (IgG4proΔk đối với chuỗi nặng và Kapa đối với chuỗi nhẹ). Khuếch đại SGV và đồng chuyển nhiễm tạm thời vào tế bào CHOK1SV GS-KO cho sự biểu hiện ở thể tích 2,8 L.

Các tế bào nuôi cấy biểu hiện được thu hoạch sau chuyển nhiễm 6 ngày và được lọc bằng ly tâm và lọc vô trùng. Tinh sạch dịch nổi nuôi cấy tế bào đã được lọc sử dụng sắc ký Protein A một bước. Tiến hành phân tích định tính sản phẩm ở dạng SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF, và LAL sử dụng nguyên liệu tinh sạch ở nồng độ 1 mg/ml bao gồm kháng thể làm mẫu đối chứng.

Ví dụ 2.1: Tạo cấu trúc vectơ

Các trình tự của vùng mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được tổng hợp bởi GeneArt AG. Các vùng mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ được dưới tách dòng lần lượt vào pXC-Kapa và vùng mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng vào các vectơ pXC-IgG4pro ΔK sử dụng vị trí cắt giới hạn Hind III đầu N- và các vị trí cắt giới hạn BsiWI (chuỗi nhẹ) và ApaI (chuỗi nặng) đầu C. Các dòng dương tính được sàng lọc bằng cách khuếch đại bằng PCR (các mồi 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 288) và 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 289)) và được kiểm chứng bằng sự cắt giới hạn (sử dụng enzym cắt giới hạn kép gồm EcoRI-HF và HindIII-HF) và trình tự nucleotit của gen quan tâm.

Ví dụ 2.2: Khuếch đại ADN

Cho một khuẩn lạc của vi khuẩn vào môi trường Luria Bertani (LB) thể tích 15ml (LB Broth, Sigma-Aldrich, L7275) chứa 50µg/ml ampixilin và ủ ở 37 °C qua đêm kèm theo lắc ở tốc độ 220 vòng/ phút. Môi trường nuôi cấy ban đầu thu được được sử dụng để ủ môi trường Luria Bertani (LB) 1 L chứa 50 µg/ml ampixilin và ủ ở 37 °C qua đêm kèm theo lắc ở tốc độ 220. ADN của vectơ được phân lập sử dụng hệ thống QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep (QIAGEN, 12991). Trong tất cả các trường hợp, nồng độ ADN được đo bằng cách sử dụng quang phổ Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) và được điều chỉnh đến 1mg/ml bằng chất đệm EB (10mM Tris-Cl, pH 8,5). Định tính ADN đối với vectơ gen đơn được đánh giá bằng cách đo tỷ lệ hấp thụ A260/A280. Tỷ lệ này được nhận thấy là trong khoảng 1,88 và 1,90.

Ví dụ 2.3: Nuôi cấy tế bào CHOK1SV GS-KO

Các tế bào CHOK1SV GS-KO được nuôi cấy trong môi trường CD-CHO (Invitrogen, 10743-029) bổ sung 6 mM glutamin (Invitrogen, 25030-123). Các tế bào được ủ trong tủ ấm lắc ở 36,5 °C, 5% CO_2, độ ẩm 85%, 140 vòng/phút. Các tế bào được tách dưới dòng thông thường mỗi 3-4 ngày, tạo mầm ở 2 x 10^5 tế bào/ml và được nhân giống để có được các tế bào đầy đủ sẵn sàng để chuyển nhiễm. Các tế bào được loại bỏ bởi đoạn 20.

Ví dụ 2.4: Chuyển nhiễm tạm thời tế bào CHOK1SV GS-KO

Chuyển nhiễm tạm thời được thực hiện bằng cách sử dụng tế bào CHOK1SV GS-KO mà đã được nuôi cấy tối thiểu hai tuần. Các tế bào được dưới nuôi cấy 24 h trước khi chuyển nhiễm và sự sống sót của tế bào >99% ở thời điểm chuyển nhiễm.

Tất cả các chuyển nhiễm được tiến hành qua xung điện bằng cách sử dụng Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), hệ thống trên cơ sở đĩa đối với xung điện. Đối với mỗi chuyển nhiễm, tế bào sống được được tạo huyền phù lại trong môi trường được làm ấm sơ bộ đến 2,86 x 10^7 tế bào/ml. 80µg ADN (tỷ lệ 1:1 SGV của chuỗi nhẹ và chuỗi nhẹ) và phân chia đều 700µl huyền phù tế bào vào mỗi cuvet/giếng. Tạo xung điện tế bào ở 300 V, 1300 µF. Chuyển tế bào đã được chuyển nhiễm vào môi trường được làm ấm sơ bộ trong các bình lắc Erlenmeyer và rửa cuvet/giếng hai lần bằng môi trường được làm ấm sơ bộ mà cũng được chuyển vào các bình lắc này. Ủ dịch nuôi cấy tế bào đã được chuyển nhiễm trong tủ ấm kèm lắc ở 36,5 °C, 5% CO_2, độ ẩm 85%, 140 vòng/phút trong 6 ngày.

Khả năng sống của tế bào và nồng độ tế bào sống đo được thời điểm thu hoạch bằng cách sử dụng máy đếm tế bào tự động Cedex HiRes (Roche).

Ví dụ 2.5: Sắc ký ái lực protein A

Thu hoạch dịch nổi nuôi cấy tế bào và lọc bằng ly tâm ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 10 phút, tiếp đó lọc qua thiết bị lọc màng PES 0,22 µm. Tinh sạch dịch nổi đã được lọc sử dụng cột HiTrap MabSelect SuRE dung tích 5 ml được bao gói sơ bộ (GE Healthcare, 11-0034-94) trên máy tinh sạch AKTA (10ml/ phút). Cân bằng cột này bằng 50mM natri phosphat, 125 mM natri clorua, pH 7,0 (chất đệm cân bằng) đối với 5 thể tích cột (CV). Sau khi nạp mẫu, rửa cột này bằng 2 CV của chất đệm cân bằng tiếp đó là 3 CV của 50 mM natri phosphat, 1 M natri clorua pH 7,0 và rửa lại 2 CV chất đệm cân bằng. Tiếp đó, rửa giải sản phẩm này bằng 10mM natri formate, pH 3,5 trong 5 CV. Các phần rửa giải chứa protein được điều chỉnh độ pH ngay lập tức đến pH 7,2 và lọc qua thiết bị lọc đường kính 0,2µm.

Quan sát đỉnh bao gồm protein đơn trong pha rửa giải. Đỉnh này được thể hiện để bao gồm mAb, khi được phân tích bằng SE-HPLC và SDS-PAGE. Sản lượng protein thu được được thể hiện trong Bảng 5. Các dòng này biểu hiện tạm thời trong phạm vi từ 21,9 đến 29,4mg/L.

Bảng 5. Tóm tắt sản lượng, độ chuẩn, hàm lượng monome và mức nội độc tố

Sản phẩm	Sản lượng* (mg)	Độ chuẩn* (mg/L)	Hàm lượng monome (%)	Mức độ nội độc tố (EU/mg)
Dòng F	79,1	28,25	95,63	0,22
Dòng G	61,3	21,88	95,31	0,15
Dòng H	76,0	27,13	97,07	0,20
Dòng I	82,3	29,38	97,82	0,05
Dòng J	64,0	24,63‡	96,97	0,27
*Hậu tinh sạch Protein A; ‡từ môi trường nuôi cấy biểu hiện 2,6L				

Ví dụ 2.6: Phân tích SE-HPLC

Các mẫu kháng thể được tinh sạch bằng protein A được phân tích hai lần lặp lại bằng SE-HPLC trên hệ thống hệ thống HPLC thuộc phiên bản Agilent 1200, sử dụng cột Zorbax GF-250 4 µm 9,4 mm ID x 250 mm (Agilent). Phân ước của mẫu ở nồng độ 1mg/ml được lọc qua thiết bị lọc đường kính 0,2µm trước khi tiêm. 80 µl phân ước được tiêm riêng và được chạy ở tốc độ 1 ml/ phút trong 15 phút. Các mức độ kết tụ tan được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Chemstation (Agilent).

Đặc trưng sắc ký với thời gian duy trì thể hiện phần trăm của diện tích đỉnh phát hiện toàn bộ thu được đối với các kháng thể thử nghiệm và kháng thể IgG4 đối chứng. Các sản phẩm này thể hiện đỉnh protein đơn ở xấp xỉ 8,59 đến 8,61 phút so sánh được với đối chứng kháng thể IgG4 của người (khoảng 8,64 phút) và bền với kháng thể monome. Lượng nhỏ (lên đến khoảng 3-4%) các tạp chất có trọng lượng phân tử lớn hơn, bền với kết tụ tan được, được phát hiện ở thời gian duy trì khoảng 7,90 phút.

Ví dụ 2.7: Phân tích SDS-PAGE

Các mẫu khử được chuẩn bị cho phân tích bằng cách trộn với chất đệm mẫu NuPage 4x LDS (Invitrogen, NP0007) và NuPage 10x chất khử mẫu (Invitrogen, NP0009), và được ủ ở 70°C, 10 phút. Đối với mẫu không được khử, chất khử và sự ủ bằng nhiệt được bỏ qua. Các mẫu được điện di trên các gel 1,5 mm NuPage 4-12% Bis-Tris Novex pre-cast (Invitrogen, NP0335PK2) bằng NuPage MES SDS chạy chất đệm trong điều kiện biến tính. 10 µl phân ước của tiêu chuẩn trọng lượng phân tử đã được nhuộm sơ bộ SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, LC5925) và kháng thể IgG4 đối chứng ở 1mg/ml được bao gồm trong gel này. 1 µl của mỗi mẫu ở 1mg/ml được nạp lên trên gel này. Khi đã điện di, các gel được nhuộm bằng InstantBlue (TripleRed, ISB01L) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hình ảnh về các gel đã được nhuộm được phân tích trên hệ thống tạo ảnh BioSpectrum Imaging System (UVP).

Phân tích này xác nhận sự có mặt của các sản phẩm kháng thể và mức tinh sạch tốt. Trong điều kiện không khử, quan sát băng protein ưu thế gần với 98 kDa mà so sánh được với kháng thể IgG4 đối chứng. Kháng thể IgG4 đối chứng và một dòng thử nghiệm hiện thị băng nhạt bổ sung tương ứng với chuỗi nhẹ cộng với kháng thể nửa chuỗi nhẹ xấp xỉ 70 kDa trong điều kiện không làm giảm. Điều này được mong đợi đối với kháng thể đối chứng. Quan sát hai băng trong điều kiện khử mà bền với kích thước của chuỗi nặng (gần với vị trí của chỉ thị 49 kDa) và chuỗi nhẹ (gần với vị trí của chỉ thị 28kDa) và có thể so sánh với các băng được nhận thấy đối với kháng thể IgG4 đối chứng.

Ví dụ 2.8: Phân tích tập trung điểm đẳng điện (Iso-electric Focussing - IEF)

Điện di các mẫu không khử của kháng thể tinh sạch protein A như được mô tả sau đây.

Điện di 5µg mẫu tinh sạch protein A trên gel 1,0 mm Novex pH 3-10 gradient (Invitrogen, EC66552BOX) sử dụng các điều kiện chạy đã được nhà sản xuất khuyến

cáo. Phần phân ước 10 µl của chỉ thị IEF pH 3 – 10 (Invitrogen, 39212-01) được bao gồm trong gel này. Khi đã được điện di, cố định các gel bằng dung dịch TCA 10% trong 30 phút và tiếp đó nhuộm bằng InstantBlue (TripleRed, ISB01L) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích ảnh các gel đã được nhuộm trên hệ thống BioSpectrum Imaging System (UVP).

Như được thể hiện ở Bảng 6, các dòng thử nghiệm thể hiện các dạng tương đồng nạp giữa các chỉ thị pH 7,4 và 8,0. Các dạng tương đồng nạp được phát hiện hơi có tính bazơ hơn so với các pI được tính toán lý thuyết đối với các kháng thể này là các kháng thể đã được dự đoán là giữa 6,35 và 6,82. Cả hai dòng F và G có pI dự đoán là 6,35 và thể hiện các dạng tương đồng nạp so sánh được, mà cũng phù hợp với pI tính toán trên lý thuyết pI mà giống đối với cả hai (6,35). Kháng thể IgG4 đối chứng hoạt động như mong đợi.

Bảng 6. Dạng tương đồng nạp như được phát hiện bằng phân tích Novex IEF

Sản phẩm	pI của dạng tương đồng nạp chiếm ưu thế *	Dạng tương đồng nạp có tính axit*	Dạng tương đồng nạp có tính bazơ*
Dòng F	6,2	2x; 6,0 đến 6,1	6,3
Dòng G	6,2	2x; 6,0 đến 6,1	6,3
Dòng H	7,4	2x; 6,9 đến 7,3	7,45
Dòng I	7,0	2x; 6,7 đến 6,9	7,3
Dòng J	6,5	2x; 6,0 đến 6,4	6,8
* Kết quả đọc pI được ước tính từ vị trí nhuộm tương ứng so với chỉ thị IEF 3-10.			

Ví dụ 2.9: Phân tích nội độc tố

Mức nội độc tố của protein tinh sạch được đo ở các nồng độc cuối cùng (lên đến 3,44mg/ml) sử dụng thiết bị Endosafe-PTS, phương pháp băng từ trên cơ sở thử nghiệm LAL (Charles River).

Như được thể hiện ở Bảng 8, hàm lượng nội độc tố được phát hiện nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,27 EU/mg.

Kết luận

Vectơ biểu hiện gen đơn GS đối với mAb kháng LAG-3 được làm giống như của người đã chọn được tạo cấu trúc và được sử dụng để chuyển nhiễm tạm thời các tế bào CHOK1SV GS-KO. 2,6 đến 2,8 lit dịch nuôi cấy để biểu hiện được ủ trong các điều kiện tiêu chuẩn trong 6 ngày và trong dịch nổi nuôi cấy tế bào thu được mà được tinh

sạch sử dụng sắc ký protein A. Các độ chuẩn hậu tinh sạch được thể hiện ở bảng 8 và được nhận thấy nằm trong khoảng từ 21,88 đến 29,38mg/L. Sản lượng thu được nằm trong khoảng từ 61,3 đến 82,3mg.

Phân tích SDS-PAGE và SE-HPLC cho biết sự có mặt của lượng nhỏ (lên đến 4,69%) các chất kết tụ hòa tan được có trong sản phẩm bền ưu thế với kháng thể dime giành cho mAb. mAb này cũng thể hiện tạp chất có trọng lượng phân tử cao hơn ở các thời gian duy trì mà bền that của kháng thể trime.

Phân tích tập trung điểm đẳng điện phát hiện một số dạng tương đồng nạp đối với tất cả mAb. Nói chung, các mAb thể hiện dạng tương đồng có tính bazơ nhiều hơn khi dựa vào pI được tính toán trên lý thuyết đối với các phân tử chỉ ra mức độ nhất định sự cải biến sau dịch mã. Các mAb này được nhận thấy là so sánh được với các trị số pI được tính toán trên lý thuyết của chúng.

Mức nội độc tố đối với tất cả các mẫu được đo trước khi cung cấp các mẫu và được nhận thấy là thấp hơn 0,63 EU/mg.

Ví dụ 3: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng LAG-3 của chuột và kháng thể kháng LAG-3 được làm giống như của người

Ví dụ 3.1: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng LAG-3 của chuột

Kiểm tra ái lực gắn kết của kháng thể kháng LAG- 3 của chuột BAP050 với LAG-3. Như được thể hiện bằng các phân tích FACS, kháng thể kháng LAG- 3 của chuột gắn kết với tế bào CHO chuyển nhiễm LAG-3 của người có K_D là 0,2nM, với tế bào T của người có K_D là 0,26nM, và với tế bào 300.19 chuyển nhiễm LAG-3 của người có K_D là 13,6nM.

Xem xét hoạt tính phong bế của kháng thể kháng LAG- 3 của chuột BAP050 bằng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh. Kháng thể kháng LAG- 3 của chuột phong bế sự gắn kết LAG-3-Ig với phân tử MHC nhóm II trên tế bào Raji với IC50 là 2,3nM.

Kiểm tra hiệu quả của kháng thể kháng LAG- 3 của chuột BAP050 đối với sự biểu hiện interferon gama (IFN-γ). Kháng thể kháng LAG- 3 của chuột thu được sự tăng gấp 3,0±2,1 sự biểu hiện IFN-γ trên tế bào được kích thích bằng kháng-CD3 (0,1μg/mL), tăng gấp 1,6±0,4 lần trên tế bào được kích thích bằng Staphylococcal enterotoxin B (SEB) (3pg/mL), và tăng gấp 1,4±0,3 lần trên tế bào được kích thích bằng peptit CMV peptit.

Xem xét các vùng trong LAG-3 mà có thể gắn kết với kháng thể kháng LAG- 3 của chuột BAP050. Như được thể hiện bởi ELISA, kháng thể kháng LAG- 3 của chuột

gắn kết với protein dung hợp Ig LAG-3 (sLAG-3 D1-D4Ig) mà chứa tất cả bốn miền tương tự Ig ngoại bào (D1-D4), cũng như protein dung hợp Ig LAG-3 (sLAG-3 D1-D2Ig) mà chỉ chứa miền 1 (D1) đến miền 2 (D2). Phân tích thêm chỉ ra rằng kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết các tế bào CHO mà biểu hiện LAG-3 có chiều dài đầy đủ, LAG-3 bị mất D2 (CHO-LAG-3ΔD2), và LAG-3 bị mất một phần của vòng ngoại D1 (CHO-LAG-3ΔP48A60). Do đó, kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết với D1 của LAG-3.

Kháng thể kháng LAG- 3 của chuột BAP050 cũng được nhận thấy là làm tăng sự tiết IFN-γ trong PBMC được kích thích bằng CD3 so sánh với đối chứng IgG1 của chuột và đối chứng không kháng thể. Cấp độ tăng nằm trong khoảng từ 1,4 đến 2,9 lần trong số bốn thể cho.

Ví dụ 3.2: Mô tả đặc trưng kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người

Ái lực và tính đặc hiệu gắn kết

Đo sự gắn kết của kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người làm ví dụ trên protein LAG-3 của người sử dụng phương pháp Biacore. Các kết quả là: Ka = $6,41\times10^{5}$ $M^{-1}s^{-1}$; Kd = $7,00\times10^{-5}$ s^{-1}; K_D = 0,109±0,008 nM. Kháng thể kháng-LAG-3 cũng gắn kết với LAG-3 của khỉ đuôi dài cynomolgus như được đo bằng phương pháp Biacore.

Đánh giá sự gắn kết của cùng kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người trên tế bào CHO biểu hiện LAG-3 của người và tế bào HEK 209 biểu hiện LAG-3 của khỉ đuôi dài cynomologous monkey LAG-3sử dụng phân tích FACS. Kết quả chỉ ra rằng kháng thể kháng-LAG-3 (IgG4 của người) gắn kết có ái lực cao với LAG-3 của người so sánh với đối chứng isotyp IgG4 của người. Kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết với các tế bào biểu hiện LAG-3 của người với K_D là1,92 nM và gắn kết với tế bào biểu hiện LAG-3 của khỉ đuôi dài cynomologous có K_D là 2,3 nM.

Cũng đánh giá sự gắn kết của kháng thể kháng-LAG-3 trên tế bào 300.19 biểu hiện LAG-3 của khỉ rhesus LAG-3. Kết quả chỉ ra rằng kháng thể kháng-LAG-3 gắn kết với LAG-3 của rhesus có K_D là 8,03 nM.

Các phân tích về sự gắn kết bổ sung chỉ ra rằng kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người làm ví dụ có tính phản ứng chéo với LAG-3 của chuột hoặc có tính phản ứng chéo với dòng tế bào bố mẹ.

Phong bế tương tác giữa LAG-3 và các phối tử của nó

Xem xét khả năng của kháng thể kháng-LAG-3 được làm giống như của người làm ví dụ để phong bế sự tương tác giữa LAG-3 và cả hai phối tử đã biết của nó, phân

tử MHC nhóm II. Kết quả chỉ ra rằng kháng thể kháng-LAG-3 phong bế sự tương tác giữa LAG-3 và phân tử MHC nhóm II trên tế bào Daudi có IC50 là 5,5 nM, so sánh với đối chứng isotyp IgG4 của người.

Sự kích thích giải phóng xytokin của LAG-3 in vitro khi không có khớp thụ thể tế bào T

Kháng thể kháng-LAG-3 không được mong đợi để kích thích đáp ứng xytokin phát hiện được không cần sự kích thích đặc hiệu bởi thụ thể tế bào T. Cố định kháng thể kháng-LAG-3 và được cho liên kết chéo mức độ cao bằng cách làm khô ngoài không khí trên đĩa nuôi cấy mô và thử nghiệm về khả năng của nó để kích thích sự sản sinh xytokin bằng cách sử dụng phương pháp xuất phát từ Stebbings R., và cộng sự (J Immunol. 2007 179(5):3325-3331). Sự sản sinh No IL-2 hoặc IFN-γ được cảm ứng bằng kháng thể kháng-LAG-3 hoặc IgG đối chứng khi không có sự kích thích enterotoxin staphylococcal B (SEB) của máu toàn phần.

Ví dụ 4: Lựa chọn người bệnh dựa vào tình trạng PD-L1/CD8/IFN-γ

Đối với mỗi loại ung thư, các mẫu từ nhiều người bệnh được kiểm tra về trạng thái PD-L1/CD8/IFN-γ. Mỗi mẫu được phân loại dưới dạng: âm tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, dương tính đơn hoặc kép đối với các chỉ thị, hoặc dương tính bộ ba đối với các chỉ thị này. Fig. 11 chỉ ra rằng trong thử nghiệm này, trong quần thể người bệnh, các loại ung thư sau đây thường là dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ: ung thư phổi (có vảy), ung thư phổi (ung thư tuyến), ung thư đầu và cổ, ung thư cổ (có vảy), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, u melanin, và ung thư. Người bệnh đang mắc các loại ung thư này là ứng cử viên tốt đối với liệu pháp với kháng thể kháng PD-1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể kháng-LAG-3. Khả năng điều trị thành công có thể tăng hơn bằng cách xác định người bệnh nào là dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, và bằng cách điều trị người bệnh dương tính bộ ba bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây, ví dụ kháng thể kháng LAG-3.

Fig. 12 chỉ ra rằng trong quần thể người bệnh, các loại ung thư sau đây là dương tính bộ ba hiếm đối với PD-L1/CD8/IFN-γ: ER+ ung thư vú và ung thư tụy. Đáng lưu ý là, thậm chí trong các ung thư mà thông thường không dương tính đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, một người có thể tăng khả năng điều trị thành công bằng cách xác định người bệnh nào dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ, và bằng cách điều trị cho người bệnh dương tính bộ ba bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây, ví dụ kháng thể kháng LAG-3.

Fig. 13 thể hiện tỷ lệ người bệnh bị ung thư vú mà là dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Xét về ung thư vú nói chung, tỷ lệ các dương tính bộ ba khá thấp. Tuy nhiên, khi một người chỉ tập trung vào ung thư vú IM-TN, có thể nhận thấy rằng một tỷ lệ phần trăm người bệnh dương tính bộ ba cao hơn nhiều đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Ung thư vú IM-TN rất khó điều trị bằng các liệu pháp thông thường. Việc phát hiện ra rằng ung thư vú IM-TN thường là dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ mở ra các lộ trình điều trị mới đối với ung thư này bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1 và các liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây, ví dụ, kháng thể kháng LAG-3.

Fig. 14 thể hiện tỷ lệ người bệnh bị ung thư ruột kết mà dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Xét về ung thư ruột kết nói chung, tỷ lệ dương tính bộ ba hơi thấp. Tuy nhiên, khi một người chủ yếu bị ung thư vú bất ổn vi vệ tinh cao (MSI-cao (high microsatellite instability), người ta có thể nhận thấy rằng tỷ lệ phần trăm người bệnh dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ cao hơn nhiều. Mức có thể thử nghiệm sử dụng, ví dụ, phương pháp PCR sẵn có ngoài thị trường.

Các mẫu ung thư dạ dày được kiểm tra về mức PD-L1/CD8/IFN-γ (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong ung thư dạ dày MSI-cao hoặc EBV+, khoảng 49% là dương tính đối với PD-L1, và tỷ lệ cao của các tế bào dương tính PD-L1 là dương tính bộ ba đối với PD-L1/CD8/IFN-γ. Người ta cũng nhận thấy rằng tỷ lệ các tế bào dương tính PD-L1 và tế bào dương tính PD-L1/CD8/IFN-γ cũng là dương tính đối với PIK3CA. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1, ví dụ, kết hợp với kháng thể kháng LAG-3, tùy ý kết hợp với trị liệu PIK3.

Các mẫu MSI-cao CRC được kiểm tra về tổ hợp của các chỉ thị (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong các mẫu MSI-cao CRC, tỷ lệ cao của các mẫu PD-L1/CD8/IFN-γ cũng dương tính đối với LAG-3, PD-1 (cũng được gọi là PDCD1), RNF43, và BRAF. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể PD-1, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà nhắm đích đến một hoặc nhiều trong số PD-1, PD-L1, PDCD1, RNF43, và BRAF.

Kiểm tra các bệnh ung thư phổi tế bào vảy về tổ hợp các chỉ thị (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng trong các mẫu ung thư phổi, tỷ lệ cao các mẫu PD-L1/CD8/IFN-γ cũng là dương tính đối với LAG-3. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể LAG-3, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà nhắm đích đến PD-1 hoặc PD-L1, ví dụ kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1.

Kiểm tra các bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú về tổ hợp các chỉ thị bao gồm đột biến BRAF V600E (dữ liệu không được thể hiện). Người ta nhận thấy rằng tỷ lệ cao các mẫu ung thư tuyến giáp là dương tính đối với PD-L1 cũng dương tính đối với BRAF V600E. Phát hiện này gợi ý rằng các bệnh ung thư này có thể được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1, ví dụ kết hợp với kháng thể kháng LAG-3, tùy ý kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà nhắm đích BRAF.

Ví dụ 5: Chọn người bệnh trên cơ sở trạng thái PD-L1

Để cho phép việc xem xét rộng các dấu hiệu ung thư đối với các liệu pháp dựa vào chất điều hòa miễn dịch (ví dụ, một mình LAG-3 hoặc kết hợp với PD1/PD-L1), đánh giá sự biểu hiện của PD-L1 ở cả mức độ protein và mức độ mARN ở ung thư của người bao gồm cả khối u ở phổi và khối u ở gan.

Sự biểu hiện của protein PD-L1 được đánh giá trong bộ gồm ung thư tuyến (adenocaxinom -ACA) ung thư phổi không tế bào nhỏ (ung thư phổi không tế bào nhỏ - NSCLC) được gắn parafin cố định formalin, ung thư biểu mô tế bào vảy NSCLC (squamous cell caxinom - SCC), và khối u ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular caxinom-HCC) bằng hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry - IHC). Sự biểu hiện của PD-L1 được cho điểm bán định lượng bằng phương pháp ghi điểm-mô thủ công (điểm-H) dựa vào cường độ nhuộm màu và tỷ lệ phần trăm tế bào khối u dương tính. Trong phân tích IHC của chúng tôi, độ dương tính của PD-L1 (PD-L1+) được xác định dưới dạng điểm H $\geqslant$ 20. Đồng thời, dữ liệu biểu hiện mARN của PD-L1 được xem xét từ Viện ung thư Genome Atlas (The Cancer Genome Atlas TCGA) trong cùng các chỉ định (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC, và 191 HCC) và được phân tích bằng cách so sánh sự biểu hiện trong các mô bình thường phù hợp từ TCGA.

Với phân tích ARNseq, dữ liệu được tính toán là log2 (RPKM+0,1) sau khi tiêu chuẩn hóa RSEM, sử dụng kênh OmicSoft RNASeq qua các chỉ định khối u của Viện TCGA. Sự biểu hiện của PD-L1 cao trong NSCLC ACA và SCC, so với sự biểu hiện của PD-L1 trong HCC. Bằng cách điều chỉnh sự phân bố và bằng cách so sánh các mức độ biểu hiện qua tất cả các chỉ định trong TCGA, chúng tôi đã xếp hạng các đặc trưng biểu hiện quá mức đối với PD-L1 và chúng tôi nhận thấy nhóm HCC từ Viện TCGA có các mức mARN của PD-L1 giảm nhiều, với mức độ trung bình là -0,8 so với 1,3 đối với ACA và 1,5 đối với SCC, mà lên đến sự thay đổi gấp hơn 2 lần sự biểu hiện mức độ trung bình. Với ARNseq, phân tích của chúng tôi xác định được 50% trong số ung thư tuyến NSCLC, 54% trong số ung thư biểu mô tế bào vảy NSCLC vảy, và 6% trong số HCC là sự biểu hiện cao đối với PD-L1.

Đánh giá sự biểu hiện protein PD-L1 tế bào khối u trong 45 mẫu ung thư biểu mô phổi (ACA), 47 mẫu ung thư biểu mô tế bào vảy ở phổi (SCC), và 36 mẫu ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). 16/45 (35,6%) ACA phổi, 21/47 (44,7%) SCC phổi dương tính PD-L1. Ngược lại, độ dương tính PD-L1 được nhận thấy chỉ ở 2/36 (5,6%) mẫu HCC.

Tóm lại, với phân tích IHC và ARNseq trong các bộ mẫu NSCLC và HCC lớn và độc lập của người, chúng tôi nhận thấy sự biểu hiện của PD-L1 cần được làm giàu trong NSCLC nhiều hơn trong HCC. Trong NSCLC, có các phát hiện so sánh được giữung thư tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy. Quan trọng là, trong số một số lượng lớn các mẫu (128 đối với IHC và 1183 đối với RNAseq) trong 3 chỉ định này, sự phù hợp rất tốt quan sát được giữa phân tích trên cơ sở protein và phân tích trên cơ sở mARN. Do đó, phát hiện của chúng tôi thiết lập cơ sở cho việc khai thác dữ liệu trên cơ sở mARN quy mô lớn ở Viện TCGA đối với các chỉ định và mẫu bệnh nhân mà có thể được làm giàu cho các đáp ứng đối với liệu pháp miễn dịch trên cơ sở chất điều hòa miễn dịch (ví dụ PD-1/PD-L1, ví dụ kết hợp với LAG-3).

Kết hợp bằng cách tham chiếu

Tất cả các công bố đơn, patent và các số truy cập được đề cập ở đây bằng cách này được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ như thể mỗi công bố đơn hoặc patent riêng lẻ được chỉ ra riêng lẻ và cụ thể để được kết hợp bằng cách tham chiếu.

Tương đương

Trong khi các phương án cụ thể của sáng chế đã được đề cập, phần mô tả nêu trên có tính chất minh họa và không nhằm để bị giới hạn. Nhiều biến thể của sáng chế sáng chế sẽ trở nên rõ rang đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng việc xem xét lại phần mô tả và yêu cầu bảo hộ. Toàn bộ phạm vi của sáng chế nên được xác định bằng cách tham chiếu yêu cầu bảo hộ, cùng với toàn bộ phạm vi các tương đương của chúng, và phần mô tả cùng với các biến thể nêu trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử kháng thể được phân lập có khả năng gắn kết với gen hoạt hóa tế bào lympho (Lymphocyte Activation Gene-3: LAG-3) của người, trong đó phân tử này bao gồm:

(a) vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 15;

(b) VH có trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 1; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 12;

(c) VH có trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 286, trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 13, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 14, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 15; hoặc

(d) VH có trình tự axit amin VHCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 286; trình tự axit amin VHCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 2; và trình tự axit amin VHCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 3; và VL có trình tự axit amin VLCDR1 nêu trong SEQ ID NO: 10, trình tự axit amin VLCDR2 nêu trong SEQ ID NO: 11, và trình tự axit amin VLCDR3 nêu trong SEQ ID NO: 12.

2. Phân tử kháng thể theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể được làm giống như của người.

3. Phân tử kháng thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể đặc hiệu đơn hoặc đặc hiệu kép.

4. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phân tử kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm ít nhất một vùng khung hoạt

động (framework-FW) có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221, hoặc trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90% so với chúng, hoặc có không nhiều hơn hai sự thế, xen hoặc mất axit amin khi so với trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221.

5. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó phân tử kháng thể này có vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm ít nhất một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung hoạt động có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219, hoặc 221.

6. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phân tử kháng thể này có trình tự axit amin VHFW1 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 187, 190, 194, hoặc 196, trình tự axit amin VHFW2 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 198, 202, 206, hoặc 208, và trình tự axit amin VHFW3 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 210, 212, 217, hoặc 219, và, tùy ý, còn bao gồm trình tự axit amin VHFW4 nêu trong SEQ ID NO: 221.

7. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó phân tử kháng thể này có vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất một vùng khung hoạt động có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271, hoặc trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90% so với chúng, hoặc có không nhiều hơn hai sự thế, xen hoặc mất axit amin khi so với trình tự axit amin bất kỳ nêu trong 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271.

8. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó phân tử kháng thể này có vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất một, hai, ba, hoặc bốn vùng khung hoạt động có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269, hoặc 271.

9. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phân tử kháng thể này có trình tự axit amin VLFW1 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, hoặc 238, trình tự axit amin VLFW2 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 240, 244, 246, hoặc 248, và trình tự axit amin VLFW3 bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 252,

255, 259, 261, 265, 267, hoặc 269, và tùy ý, còn bao gồm trình tự axit amin VLFW4 nêu trong SEQ ID NO: 271.

10. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, hoặc 108; hoặc

(b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, hoặc 108.

11. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, hoặc 96; hoặc

(b) miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, hoặc 96.

12. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, hoặc 108.

13. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm chuỗi nặng có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 18, 30, 66, 70, 74, 78, 82, 102, 106, 110, 113, 122, hoặc 134.

14. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, hoặc 96.

15. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ có trình tự axit amin bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 86, 90, 94, hoặc 98.

16. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm:

(a) trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32;

(b) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36;

(c) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40;

(d) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44;

(e) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48;

(f) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52;

(g) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56;

(h) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60;

(i) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36;

(j) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40;

(k) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56;

(l) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60;

(m) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68 hoặc SEQ ID NO: 108; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36;

(n) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 hoặc SEQ ID NO: 8; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40;

(o) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 hoặc SEQ ID NO: 8; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60;

(p) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60;

(q) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84;

(r) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88;

(s) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28 hoặc SEQ ID NO: 100; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92; hoặc

(t) miền biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 hoặc SEQ ID NO: 104; và miền biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96.

17. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm chuỗi nặng có:

(a) trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34;

(b) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38;

(c) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42;

(d) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46;

(e) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50;

(f) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54;

(g) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58;

(h) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;

(i) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38;

(j) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42;

(k) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58;

(l) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;

(m) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70 hoặc SEQ ID NO: 110; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38;

(n) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74 hoặc SEQ ID NO: 18; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42;

(o) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74 hoặc SEQ ID NO: 18; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;

(p) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;

(q) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86;

(r) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 hoặc SEQ ID NO: 102; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94;

(s) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 106; và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98;

(t) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 113 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34;

(u) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 113 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38;

(v) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38;

(w) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 122 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58;

(x) chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38.

18. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó phân tử kháng thể này là Fab, F(ab')2, Fv, hoặc mảnh Fv chuỗi đơn (scFv).

19. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm vùng cố định trên chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4.

20. Phân tử kháng thể theo điểm 19, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm vùng cố định trên chuỗi nhẹ là vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa hoặc lamda.

21. Phân tử kháng thể theo điểm 19 hoặc 20, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm:

(a) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người với đột biến ở vị trí 108 nêu trong SEQ ID NO: 275 hoặc 277 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(b) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG4 của người nêu trong SEQ ID NO: 275 hoặc 277 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(c) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người nêu trong SEQ ID NO: 279 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa;

(d) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người nêu trong SEQ ID NO: 280 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa; hoặc

(e) vùng cố định trên chuỗi nặng IgG1 của người nêu trong SEQ ID NO: 281 và vùng cố định trên chuỗi nhẹ kapa.

22. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó phân tử kháng thể này có khả năng:

(a) gắn kết với LAG-3 của người với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 0,2nM;

(b) gắn kết với miền tương tự Ig ngoại bào của LAG-3;

(c) giảm sự gắn kết của LAG-3 với phân tử phù hợp tổ chức chính (major histocompatibility: MHC) nhóm II, hoặc tế bào biểu hiện phân tử MHC nhóm II; và/ hoặc

(d) tăng cường đáp ứng của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên.

23. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó phân tử kháng thể này có tính đặc hiệu gắn kết thứ nhất đối với LAG-3 và tính đặc hiệu gắn kết thứ hai đối với PD-1, TIM-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/ hoặc CEACAM-5), PD-L1 hoặc PD-L2.

24. Phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó phân tử kháng thể này bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể, ví dụ, nửa kháng thể hoặc mảnh gắn kháng nguyên của một nửa kháng thể.

25. Dược phẩm chứa phân tử kháng thể được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24 và chất mang, tá dược hoặc chất làm ổn định dược dụng.

26. Axit nucleic được phân lập mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nặng khi được sử dụng để sản xuất phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic này có trình tự nucleotit bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-166, 173-177, 184-186, hoặc 287.

27. Axit nucleic được phân lập mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nhẹ khi được sử dụng để sản xuất phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic này có trình tự nucleotit bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172, hoặc 178-183.

28. Axit nucleic theo điểm 26, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132, hoặc 133.

29. Axit nucleic theo điểm 26, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132, hoặc 133.

30. Axit nucleic theo điểm 28, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135, hoặc 136.

31. Axit nucleic theo điểm 29, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135, hoặc 136.

32. Axit nucleic theo điểm 27, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129, hoặc 137.

33. Axit nucleic theo điểm 27, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ nêu

trong SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129, hoặc 137.

34. Axit nucleic theo điểm 32, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này có độ tương đồng ít nhất 85% so với trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138, hoặc 139.

35. Axit nucleic theo điểm 33, trong đó axit nucleic này còn bao gồm trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ, trong đó trình tự nucleotit này chứa trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138, hoặc 139.

36. Axit nucleic được phân lập khi được sử dụng để sản xuất kháng thể hoặc mảnh của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic được phân lập này mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24.

37. Vectơ biểu hiện bao gồm axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 36 khi được sử dụng để sản xuất phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24.

38. Tế bào vật chủ chứa axit nucleic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 25 đến 36 khi được sử dụng để sản xuất phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24.

39. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào vật chủ theo điểm 38 trong điều kiện thích hợp cho sự biểu hiện gen.

40. Phương pháp phát hiện LAG-3 trong mẫu sinh học, trong đó phương pháp này bao gồm bước (i) cho mẫu (và tùy ý, mẫu tham chiếu) tiếp xúc *in vitro* với phân tử kháng thể được phân lập theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24 trong điều kiện cho phép xảy ra sự tương tác của phân tử kháng thể và polypeptit, và (ii) phát hiện sự tạo thành phức hợp giữa phân tử kháng thể và mẫu (và tùy ý, mẫu tham chiếu).

41. Tổ hợp chứa phân tử axit nucleic thứ nhất mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic thứ nhất này có trình tự nucleotit bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-

166, 173-177, 184-186, hoặc 287; và axit nucleic thứ hai mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic thứ hai này có trình tự nucleotit bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172, hoặc 178-183.

42. Tổ hợp chứa axit nucleic thứ nhất mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24; và phân tử axit nucleic thứ hai mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24.

43. Phân tử axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, trong đó axit nucleic này có trình tự nucleotit mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nặng được chọn từ trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-166, 173-177, 184-186, và 287, và trình tự nucleotit mã hóa các CDR 1-3 trên chuỗi nhẹ được chọn từ trình tự bất kỳ nêu trong SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172, và 178-183.

44. Phân tử axit nucleic mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24.

45. Vectơ biểu hiện chứa phân tử axit nucleic thứ nhất và phân tử axit nucleic thứ hai theo điểm 41 hoặc 42, hoặc chứa phân tử axit nucleic theo điểm 43 hoặc 44.

46. Tế bào vật chủ chứa phân tử axit nucleic thứ nhất và phân tử axit nucleic thứ hai theo điểm 41 hoặc 42, hoặc chứa phân tử axit nucleic theo điểm 43 hoặc 44.

Chuỗi nhẹ (κ của chuột)

FWL1 CDRL1 FWL2 CDRL2 FWL3

DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCSS***SQDIS NY***LNWYQQKP DGTVKVLIY***Y TS***TLHLGVPS RFSGSGSGTD

CDRL3 FWL4

YSLTISNLEL EDIATYYCQQ ***YYNLPW***TFGG GTKLEIK

Chuỗi nặng (IgG1 của chuột)

FWH1 CDRH1 FWH2 CDRH2

QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKAS***GFTLT NY***GMNWVRQT PGKGLKWMGW I***NTDTGE***PTY ADDFKGRFAF

FWH3 CDRH3 FWH4

SLETSASTAS LQINNLKNAD TATYFCAR***NP PYYYGTNWAE AMDY***WGQGTA VTVSS

FIG.1

Chuỗi nhẹ

```
GL      DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCSASQGIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIYY TSSLHSGVPS
Mu mAb  ---------- ----S--D-- ---------- ----------- -----V---- --T--L----

GL      RFSGSGSGTD YSLTISNLEP EDIATYYCQQ YSKLP
Mu mAb  ---------- ---------- ---------- -YN--WTFGG GTKLEIK
```

Chuỗi nặng

```
GL      QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTYTGEPTY
Mu mAb  ---------- ---------- ------F-L- ------R-T ---------- ----D-----

GL      ADDFKGRFAF SLETSASTAY LQINNLKNED TATYFCAR
Mu mAb  ---------- ---------S ---------A- ---------NP PYYYGTNNAE AMDYWGQGTA

GL
Mu mAb  VTVSS
```

FIG. 2

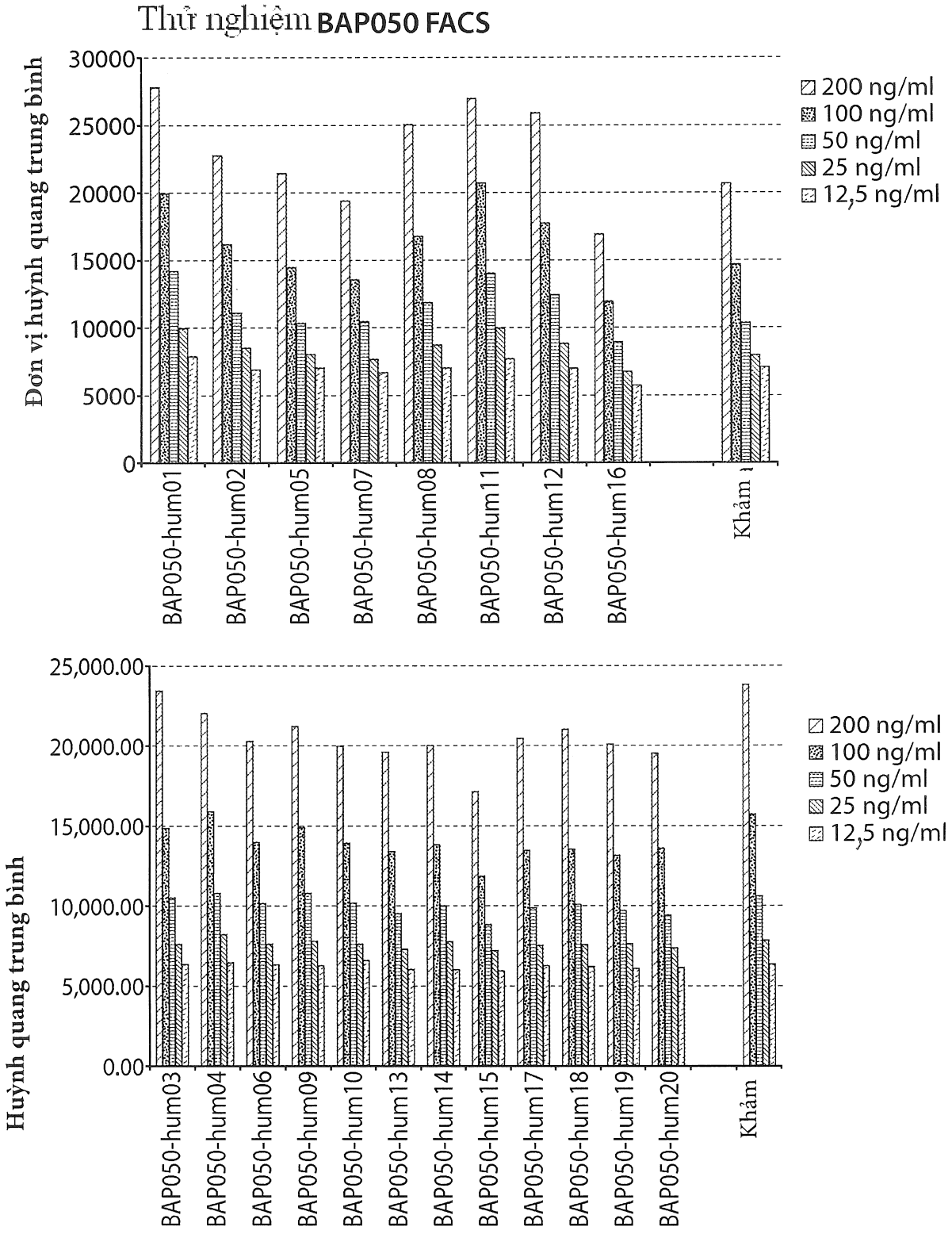

Thử nghiệm BAP050 FACS
Đơn vị huỳnh quang trung bình
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
200 ng/ml
100 ng/ml
50 ng/ml
25 ng/ml
12,5 ng/ml
BAP050-hum01
BAP050-hum02
BAP050-hum05
BAP050-hum07
BAP050-hum08
BAP050-hum11
BAP050-hum12
BAP050-hum16
Khảm
Huỳnh quang trung bình
25,000.00
20,000.00
15,000.00
10,000.00
5,000.00
0.00
200 ng/ml
100 ng/ml
50 ng/ml
25 ng/ml
12,5 ng/ml
BAP050-hum03
BAP050-hum04
BAP050-hum06
BAP050-hum09
BAP050-hum10
BAP050-hum13
BAP050-hum14
BAP050-hum15
BAP050-hum17
BAP050-hum18
BAP050-hum19
BAP050-hum20
Khảm

FIG. 3

Dòng số.	µg/mL	Trình tự					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
Khâm	31,7	6 HC đặc biệt			12 HC đặc biệt		
1	35,4	a	a	a	a	a	a
2	25,2	a	a	a	a	a	b
3	3,2	a	a	a	b	b	a
4	26	a	a	a	a	c	c
5	16,9	a	a	a	c	a	a
6	9,1	a	a	a	d	b	d
7	35,8	a	a	a	a	d	d
8	24,7	a	a	a	e	b	e
9	19,9	b	b	a	a	a	b
10	7,7	b	b	a	b	b	a
11	34,9	b	b	a	a	d	d
12	17,9	b	b	a	e	b	e
13	24,9	b	a	a	a	a	b
14	7,5	a	c	a	b	b	a
15	21,9	a	c	a	e	b	e
16	17,7	c	d	b	e	b	e
17	21,2	d	a	c	a	a	f
18	8,1	a	a	a	f	b	e
19	7,5	a	a	a	e	b	a
20	3,2	b	b	a	d	b	g

FIG. 4

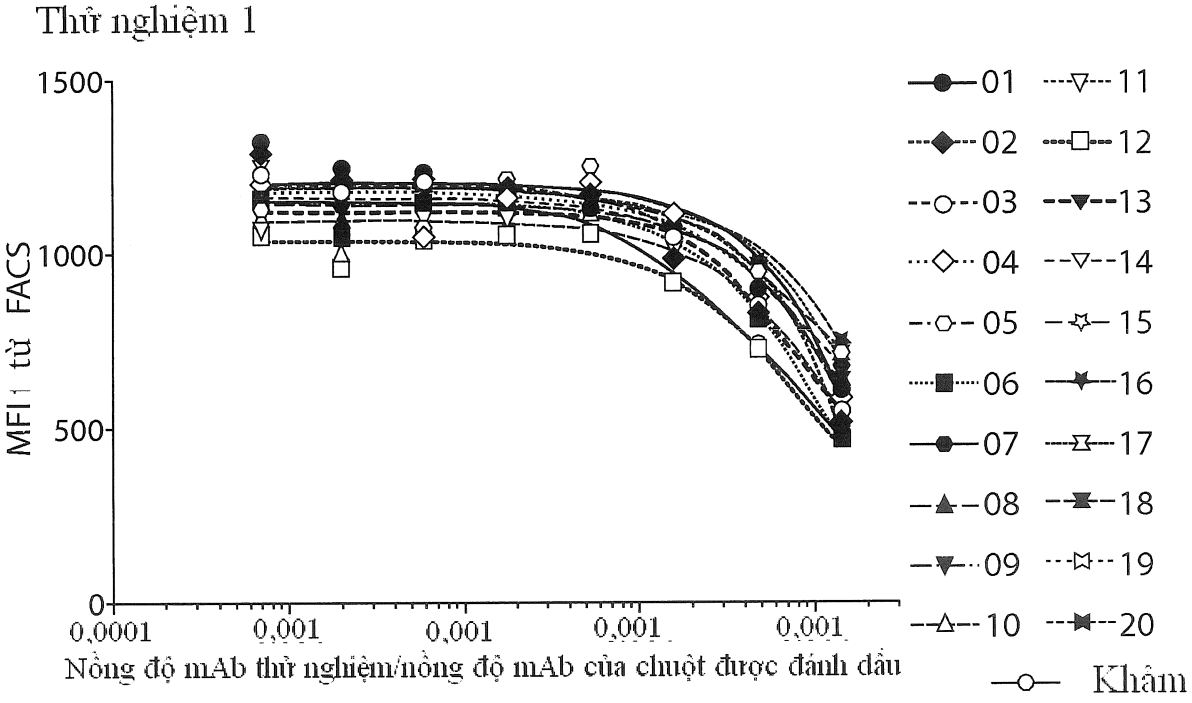

Thử nghiệm 1
1500
1000
500
0
MFI từ FACS
0,0001
0,001
0,001
0,001
0,001
Nồng độ mAb thử nghiệm/nồng độ mAb của chuột được đánh dấu
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Khâm

FIG. 5A

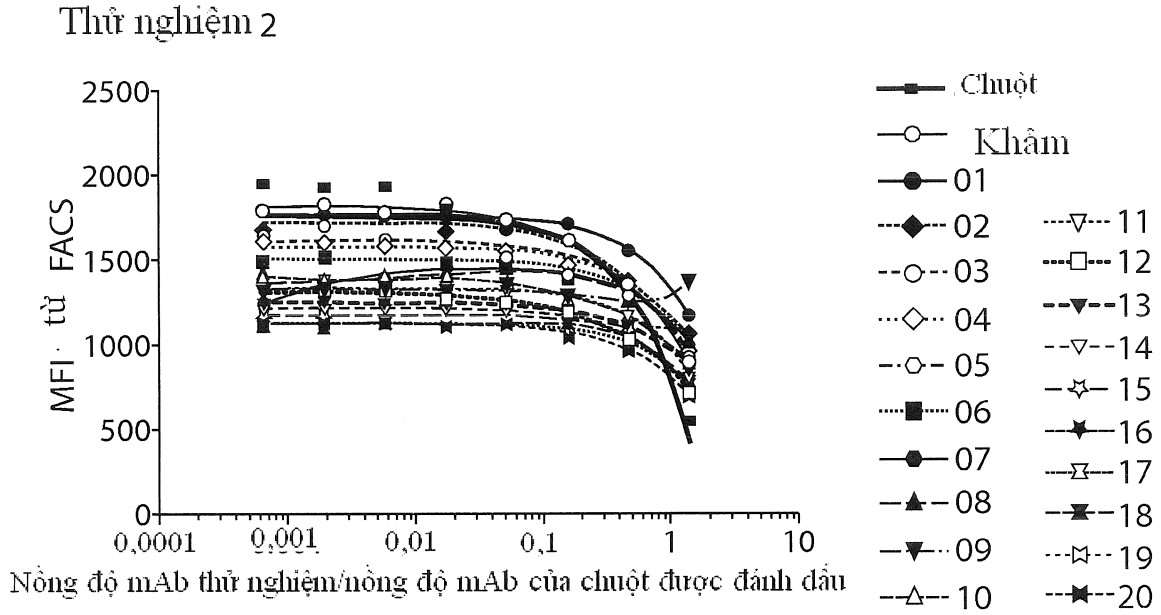

Thử nghiệm 2
2500
2000
1500
1000
500
0
MFI từ FACS
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
Nồng độ mAb thử nghiệm/nồng độ mAb của chuột được đánh dấu
Chuột
Khâm
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

FIG. 5B

Dòng số	Nồng độ µg/mL	Trình tự						Xếp hạng		Cấu trúc
		HC			LC			Dữ liệu gắn kết	Dữ liệu cạnh tranh	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3			
		6 HC đặc biệt			12 HC đặc biệt				*	
1	35,4	a	a	a	a	a	a	1	2	D
2	25,2	a	a	a	a	a	b	5	1	B
3	3,2	a	a	a	b	b	a	7	1	E
4	26	a	a	a	a	c	c	8	2	E
5	16,9	a	a	a	c	a	a	6		E
6	9,1	a	a	a	d	b	d	9	1	E
7	35,8	a	a	a	a	d	d	8		C
8	24,7	a	a	a	e	b	e	4		E
9	19,9	b	b	a	a	a	b	8	2	B
10	7,7	b	b	a	b	b	a	9	2	E
11	34,9	b	b	a	a	d	d	2	2	C
12	17,9	b	b	a	e	b	e	3	2	E
13	24,9	b	a	a	a	a	b	9	3	A
14	7,5	a	c	a	b	b	a	9		F
15	21,9	a	c	a	e	b	e	20	20	F
16	17,7	c	d	b	e	b	e	20	20	D
17	21,2	d	a	c	a	a	f	9		E
18	8,1	a	a	a	f	b	e	8		C
19	7,5	a	a	a	e	b	a	9		D
20	3,2	b	b	a	d	b	g	9	3	C

*các ô trống có nghĩa là nhỏ hơn 3

FIG. 6

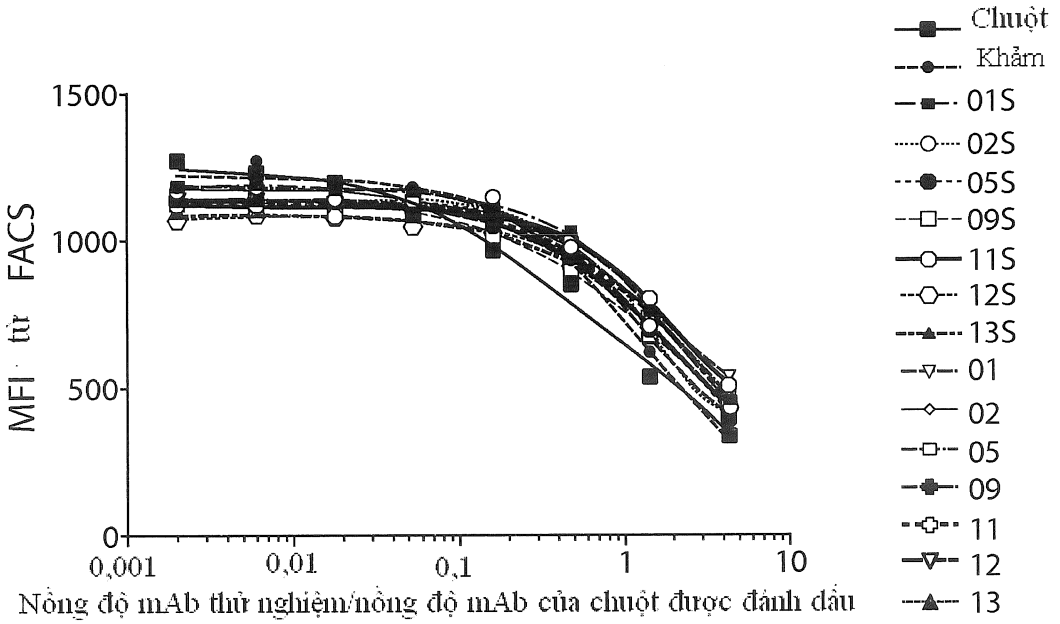

MFI từ FACS
1500
1000
500
0
0,001
0,01
0,1
1
10
Nồng độ mAb thử nghiệm/nồng độ mAb của chuột được đánh dấu
Chuột
Khảm
01S
02S
05S
09S
11S
12S
13S
01
02
05
09
11
12
13

FIG. 7

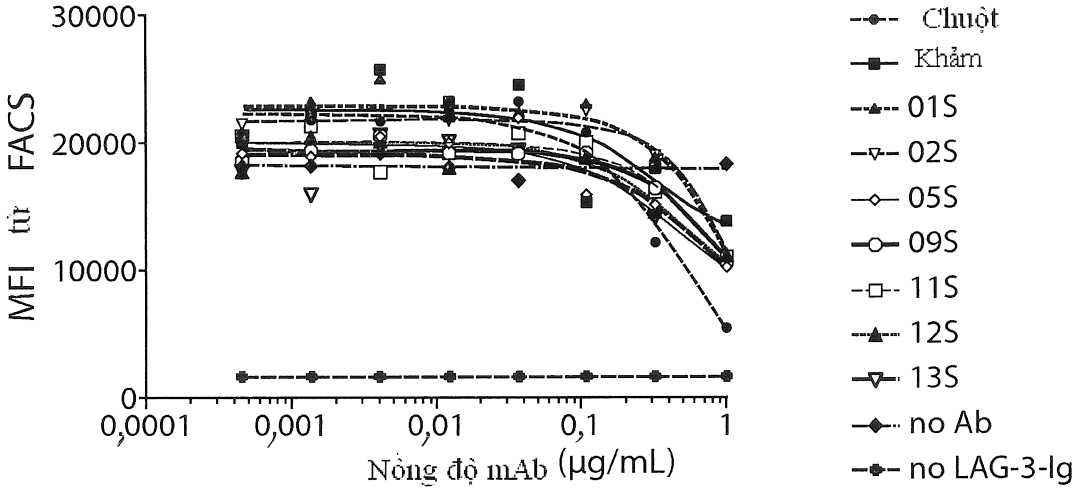

MFI từ FACS
30000
20000
10000
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
Nồng độ mAb (µg/mL)
Chuột
Khảm
01S
02S
05S
09S
11S
12S
13S
no Ab
no LAG-3-Ig

FIG. 8

```
                          10        20        30        40        50        60
                  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC     QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum02-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum03-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum04-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum05-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum06-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum07-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum08-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum18-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum19-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum09-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum10-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum11-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum12-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum20-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum13-HC   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum14-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum15-HC   EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum16-HC   EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMNWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum17-HC   QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY

                          70        80        90        100       110       120
                  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC     ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum02-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum03-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum04-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum05-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum06-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum07-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum08-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum18-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum19-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum09-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum10-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum11-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum12-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum20-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum13-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum14-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum15-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum16-HC   ADDFKGRVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum17-HC   ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
```

FIG. 9A

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC      QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum02-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum03-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum04-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum05-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum06-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum07-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum08-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum18-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum19-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum09-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum10-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum11-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum12-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum20-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum13-HC    .V......A.V....AS..V..................A..Q..E.............
BAP050-hum14-HC    EV......A.V....A.......V............I..S.SR..E.L...........
BAP050-hum15-HC    EV......A.V....A.......V............I..S.SR..E.L...........
BAP050-hum16-HC    EV......A.V.....SLR....G..............AT.Q..E.............
BAP050-hum17-HC    .V......S......AS..V..................A..Q..E.............

                          70        80        90        100       110       120
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC      ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum02-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum03-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum04-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum05-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum06-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum07-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum08-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum18-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum19-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum09-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum10-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum11-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum12-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum20-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum13-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum14-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum15-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum16-HC    .......VTI.ADK.I...Y..WSS..AS...M.Y...........................
BAP050-hum17-HC    ........V...D..V...Y...ST..AE.................................
```

FIG. 9B

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum02-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum13-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum09-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum03-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum10-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum14-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum04-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPD
BAP050-hum05-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum06-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum07-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum11-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum08-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum12-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum15-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum16-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum17-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum18-LC    AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum19-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum20-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPD

                              70        80        90        100
                       ....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC      RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum02-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum13-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum09-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum03-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum10-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum14-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum04-LC    RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum05-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum06-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum07-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum11-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum08-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum12-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum15-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum16-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum17-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum18-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum19-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum20-LC    RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
```

FIG. 10A

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC    ......SP......V......T..................GKAP.L.............
BAP050-hum02-LC    ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum13-LC    ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum09-LC    ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum03-LC    E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum10-LC    E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum14-LC    E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum04-LC    ......SP......V......T.............L...GQSPQL...........I.D
BAP050-hum05-LC    E.VL..SPAT..L.P.E.A.L....................GKAP.L.............
BAP050-hum06-LC    ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum07-LC    ......SP......V......T.............L...GQSPQL.............
BAP050-hum11-LC    ......SP......V......T.............L...GQSPQL.............
BAP050-hum08-LC    E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T...................GQAPRL.............
BAP050-hum12-LC    E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T...................GQAPRL.............
BAP050-hum15-LC    E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T...................GQAPRL.............
BAP050-hum16-LC    E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T...................GQAPRL.............
BAP050-hum17-LC    ......SP......V......T..................GKAP.L.............
BAP050-hum18-LC    A..L..SP......V......T...................GQAPRL.............
BAP050-hum19-LC    E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T...................GQAPRL.............
BAP050-hum20-LC    ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL...........I.D

                              70        80        90        100
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC      RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum02-LC    ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum13-LC    ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum09-LC    ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum03-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum10-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum14-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum04-LC    ..........FT....R..P..F.V.......................
BAP050-hum05-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum06-LC    .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum07-LC    .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum11-LC    .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum08-LC    ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum12-LC    ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum15-LC    ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum16-LC    ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum17-LC    ..........FTF...S.QP............................
BAP050-hum18-LC    ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum19-LC    ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum20-LC    ..........FT....R..P..F.V.......................
```

FIG.10B

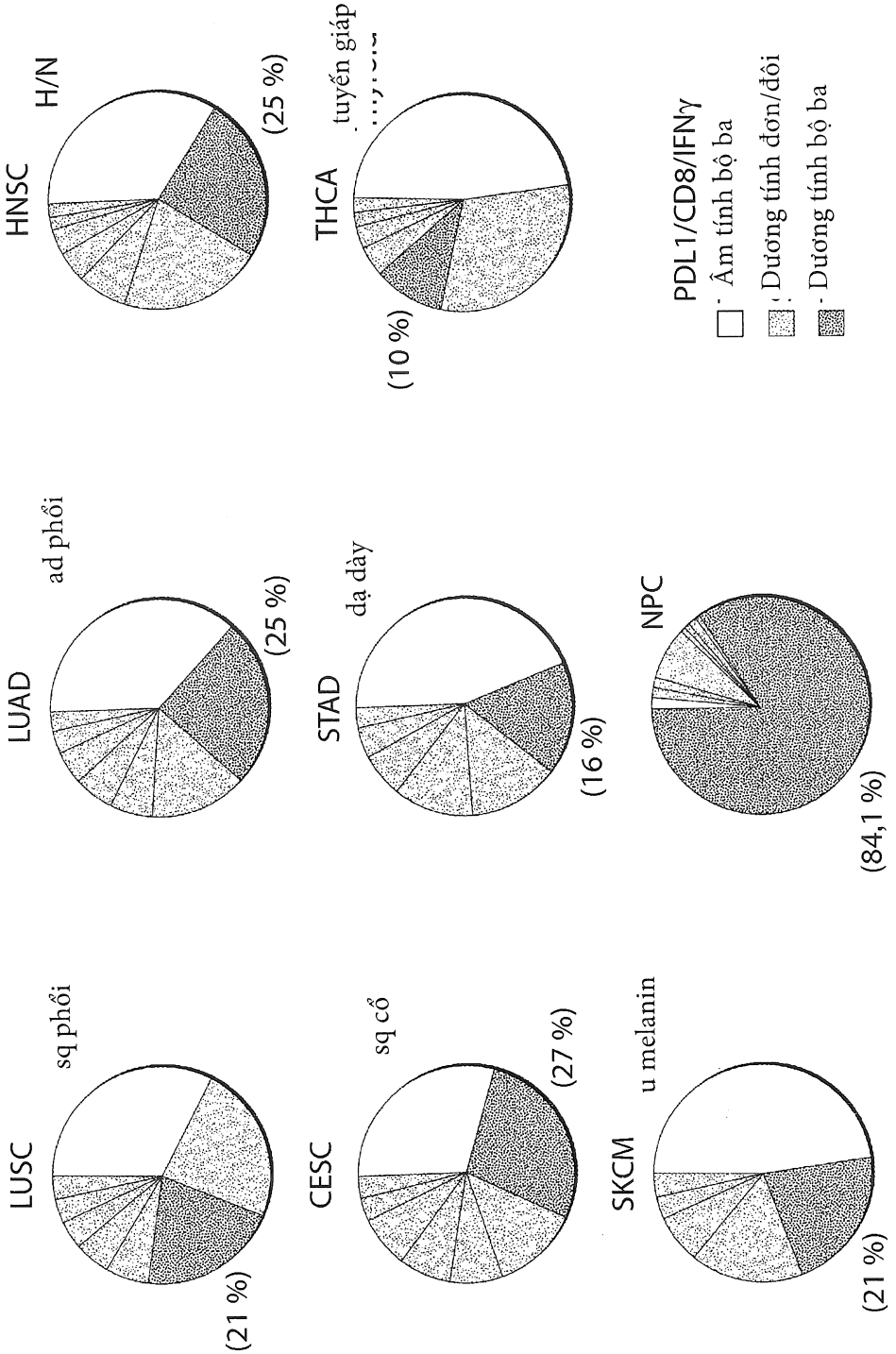

HNSC
H/N
(25 %)
THCA
tuyến giáp
(10 %)
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính bộ ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính bộ ba
LUAD
ad phổi
(25 %)
STAD
dạ dày
(16 %)
NPC
(84,1 %)
LUSC
sq phổi
(21 %)
CESC
sq cổ
(27 %)
SKCM
u melanin
(21 %)

FIG. 11

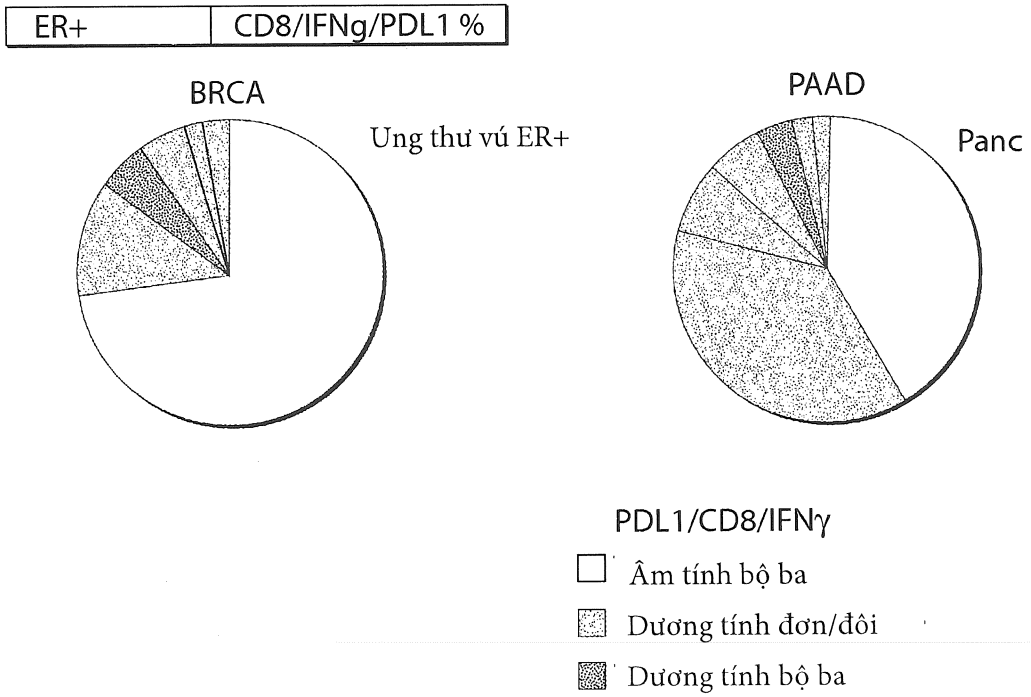

ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
Ung thư vú ER+
PAAD
Panc
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính bộ ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính bộ ba

FIG. 12

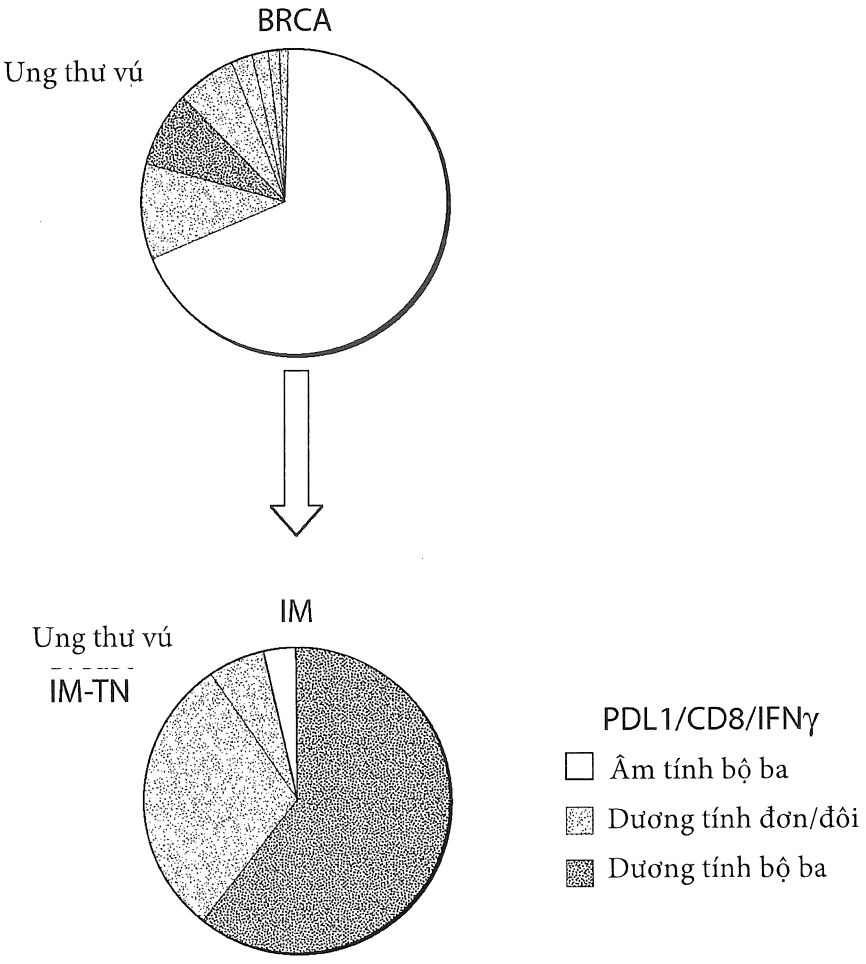

BRCA
Ung thư vú
IM
Ung thư vú
IM-TN
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính bộ ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính bộ ba

FIG. 13

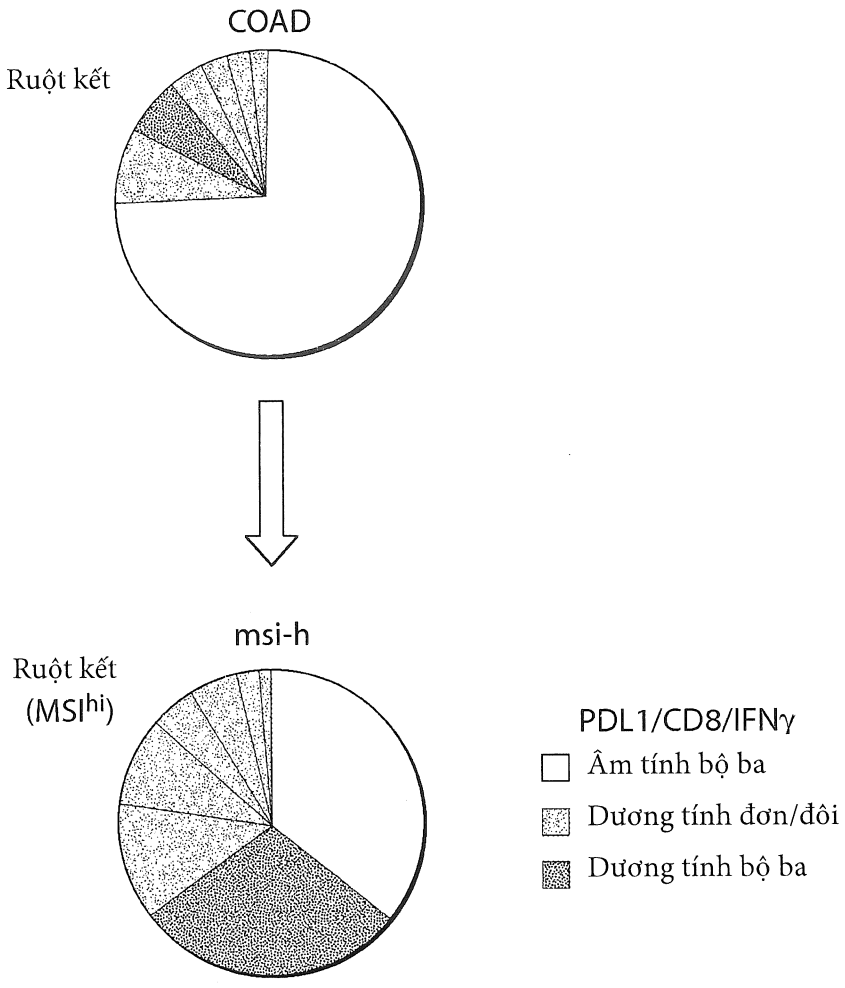

COAD
Ruột kết
msi-h
Ruột kết
(MSI^hi)
PDL1/CD8/IFNγ
Âm tính bộ ba
Dương tính đơn/đôi
Dương tính bộ ba

FIG. 14

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> NOVARTIS AG
IMMUTEP S.A.S.

<120> PHÂN TỬ KHÁNG THỂ ĐƯỢC PHÂN LẬP CÓ KHẢ NĂNG GẮN KẾT VỚI GEN HOẠT HÓA TẾ BÀO LYMPHO CỦA NGƯỜI (LAG-3), DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

<130> C2160-7001WO

<140>
<141>

<150> 62/094,889
<151> 2014-12-19

<150> 62/059,690
<151> 2014-10-03

<150> 61/953,536
<151> 2014-03-14

<160> 293

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 1
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 2
Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 3
Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 4
Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 5
Asn Thr Asp Thr Gly Glu
1 5

<210> 6
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 6
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 7
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 7
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgcggac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggtca aggaaccgca 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 8
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 9
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 10
Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 11
Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 12
Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 13
Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 14
Tyr Thr Ser
1

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 15
Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
1 5

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 16
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 17
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaagtcct gatctattac acatcaacct tacacttagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaactc 240

gaagatattg ccacatacta ttgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagt tggaaatcaa a 321

<210> 18
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
```

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 19
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 19
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 20
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 20
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 21
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 21
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgcggac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 22
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 22
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 23
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 23
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgcggac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 25
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaagtcct gatctattac acatcaacct tacacttagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaactc 240

gaagatattg ccacatacta ttgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 27
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaagtcct gatctattac acatcaacct tacacttagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaactc 240

gaagatattg ccacatacta ttgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 28
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 29
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 30
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

```
                20                  25                  30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
```

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 31
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 31
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 33
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 35
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 35
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 37
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat tttaccctca caattaataa catagaatct 240

gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 38
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 39
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 39
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat tttaccctca caattaataa catagaatct 240

gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 40
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

```
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 41
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 41
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 42
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 42
```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 43
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 43
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 45
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240

gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 46
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 46

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ser	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	His	Leu	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Pro	Trp
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
	210														

<210> 47
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240

gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 49
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 50
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 50
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 51

<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 51
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 52
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 53
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 54
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 54
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 55
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 55
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 57
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 58
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 59
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 59
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 60
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 61
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 62
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 62
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 63
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 63
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt
642

<210> 64
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 64
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 Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 65
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 65
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120

cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 66
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 66
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 Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 67
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 67
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120

cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 68
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 69
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 69
caggttcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 70
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
```

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 71
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 71
caggttcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 72
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 72
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 73
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 73
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 74
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 75
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 75
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 76
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala 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 Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 77
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 77
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag agtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 78
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala 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 Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
```

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 79
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 79
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag agtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 80
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 81
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 81
caggtgcagc tggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggatt caccctgact aactatggca tgaattgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacaccg acactgggga gccaacgtat 180

gccgatgact tcaagggacg gtttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcacgctaaa ggctgaggac actgctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 82
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 83
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 83
caggtgcagc tggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggatt caccctgact aactatggca tgaattgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacaccg acactgggga gccaacgtat 180

gccgatgact tcaagggacg gtttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcacgctaaa ggctgaggac actgctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 84
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 85
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct cctctagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctactat acatccactt tgcacctggg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tattataatc tcccttggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 86
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 86
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 87
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 87
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct cctctagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctactat acatccactt tgcacctggg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tattataatc tcccttggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 88
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 89
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 90
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 91
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 91
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 92
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 93
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 94
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 94
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 95
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 95
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 97
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240

gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 98
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 99
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 99
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240

gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 100
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 101
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 101
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

```
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
```

435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 103
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 103
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 104
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 104
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 Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 105
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 105
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120

cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 106
<211> 452
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 106

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
```

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 107
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 107
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120

cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 108
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 109
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 109
caggttcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 110
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

```
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Lys
    450
```

<210> 111
<211> 1356
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 111
caggttcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 112
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 112
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 113
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 113
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Leu Gly
    450
```

<210> 114
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 114
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720

ggcggaccca gcgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260

agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 115
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgac tttaccttca ccatcagctc cctggaagcc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 117
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgac tttaccttca ccatcagctc cctggaagcc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 118
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 118
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120
<211> 652
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 120
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc 652

<210> 121
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 121
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 122
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 122
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 123
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 123
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720

ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc agcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260

agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 124
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 124
caagtgcagc tggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg 60

tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc 120

cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac 180

gcggacgatt tcaagggacg gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaacccg 300

ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact 360

gtgactgtgt ccagc 375

<210> 125
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 125
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 126
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 126
caagtgcagc tggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg 60

tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc 120

cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac 180

gcggacgatt tcaagggacg gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaacccg 300

ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact 360

gtgactgtgt ccagcgcgtc cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc accttgtagc 420

cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcacac cttccccgct 540

gtgctgcaga gctccgggct gtactcgctg tcgtcggtgg tcacggtgcc ttcatctagc 600

ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taaggtggac 660

aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc 720

ggcggtccct cggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780

acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840

aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgccaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900

ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac 960

gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggacttc ctagctcaat cgaaaagacc 1020

atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa ccccaagtgt ataccctgcc accgagccag 1080

gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccttg tgaagggctt ctacccatcg 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc agccggaaa acaactacaa gaccacccct 1200

ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc 1260

agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac 1320

tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

<210> 127
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 127
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720

ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc agcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260

agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 128
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 128
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggtcaatcac ctcagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 129
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggccagtccc ctcagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 130
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 130
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggtcaatcac ctcagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 131
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 131
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggccagtccc ctcagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 132
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 132
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac 240

ctgcagatct ctagcctgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc 300

ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actggggtca aggcactacc 360

gtgaccgtgt ctagc 375

<210> 133
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 133
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 134
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 134

```
Gln 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 Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
```

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 135
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 135
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac 240

ctgcagatct ctagcctgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc 300

ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actggggtca aggcactacc 360

gtgaccgtgt ctagcgctag cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc accttgtagc 420

cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcacac cttccccgct 540

gtgctgcaga gctccgggct gtactcgctg tcgtcggtgg tcacggtgcc ttcatctagc 600

ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taaggtggac 660

aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc 720

ggcggtccct cggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780

acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840

aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgccaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900

ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac 960

gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggacttc ctagctcaat cgaaaagacc 1020

atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa ccccaagtgt ataccctgcc accgagccag 1080

gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccttg tgaagggctt ctacccatcg 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc agccggaaa acaactacaa gaccacccct 1200

ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc 1260

agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac 1320

tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

<210> 136
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 136
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720

ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260

agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 137
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 137
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccccct 180

aggtttagcg gtagcggcta cggcaccgac ttcaccctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 138
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 138
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccccct 180

aggtttagcg gtagcggcta cggcaccgac ttcaccctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 139
<211> 642
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 140
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 140
aactatggaa tgaac 15

<210> 141
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 141
tggataaaca ccgacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a 51

<210> 142
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 142
aacccccctt attactacgg tactaataac gcggaggcta tggactac 48

<210> 143
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 143
ggatttaccc tcacaaacta t 21

<210> 144
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 144
aacaccgaca ctggagag 18

<210> 145
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 145
agttcaagtc aggacatcag caattattta aac 33

<210> 146
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 146
tacacatcaa ccttacactt a 21

<210> 147
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 147
cagcagtatt ataaccttcc gtggacg 27

<210> 148
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 148
agtcaggaca tcagcaatta t 21

<210> 149
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 149
tacacatca 9

<210> 150
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 150
tattataacc ttccgtgg 18

<210> 151
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 151

aaccctccct attactacgg tactaataac gcggaggcta tggactac 48

<210> 152
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 152
aactatggca tgaat 15

<210> 153
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 153
tggatcaaca ccgacactgg ggagccaacg tatgccgatg acttcaaggg a 51

<210> 154
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 154
ggattcaccc tgactaacta t 21

<210> 155
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 155
aacaccgaca ctggggag 18

<210> 156
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 156
tcctctagtc aggacattag caactattta aat 33

<210> 157
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 157
tatacatcca ctttgcacct g 21

<210> 158
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 158
caacagtatt ataatctccc ttggacg 27

<210> 159
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 159
agtcaggaca ttagcaacta t 21

<210> 160
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 160
tatacatcc 9

<210> 161
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 161
tattataatc tcccttgg 18

<210> 162
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 162
aactacggca tgaac 15

<210> 163
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 163
tggatcaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg acttcaaggg c 51

<210> 164
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 164
aacccccctt actactacgg caccaacaac gccgaggcca tggactat 48

<210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 165
ggcttcaccc tgaccaacta c 21

<210> 166
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 166
aacaccgaca ccggcgag 18

<210> 167

<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 167
tcctccagcc aggacatctc caactacctg aac 33

<210> 168
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 168
tacacctcca ccctgcacct g 21

<210> 169
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 169
cagcagtact acaacctgcc ctggacc 27

<210> 170
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 170
agccaggaca tctccaacta c 21

<210> 171
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 171
tacacctcc 9

<210> 172
<211> 18

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 172
tactacaacc tgccctgg 18

<210> 173
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 173
aattacggga tgaac 15

<210> 174
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 174
tggattaaca ccgacaccgg ggagcctacc tacgcggacg atttcaaggg a 51

<210> 175
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 175
aacccgccct actactacgg aaccaacaac gccgaagcca tggactac 48

<210> 176
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 176
ggattcaccc tcaccaatta c 21

<210> 177
<211> 18
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 177
aacaccgaca ccggggag 18

<210> 178
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 178
agctctagtc aggatatctc taactacctg aac 33

<210> 179
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 179
tacactagca ccctgcacct g 21

<210> 180
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 180
cagcagtact ataacctgcc ctggacc 27

<210> 181
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 181
agtcaggata tctctaacta c 21

<210> 182
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 182
tacactagc 9

<210> 183
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 183
tactataacc tgccctgg 18

<210> 184
<211> 15
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 184
aactacggga tgaac 15

<210> 185
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 185
tggattaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg actttaaggg c 51

<210> 186
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 186
aacccccccc actactacgg cactaacaac gccgaggcta tggactac 48

<210> 187
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 187
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser
20 25

<210> 188
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 188
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtcc 75

<210> 189
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 189
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttct 75

<210> 190
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 190
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 191
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 191
caagtgcagc tggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg 60

tcgtgcaagg catcc 75

<210> 192
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 192
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctct 75

<210> 193
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 193
caggttcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 194
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 195
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 195
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttct 75

<210> 196
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 196
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 197
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 197
caggtgcagc tggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 198
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 198
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 199
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 199
tgggtccgcc aggccccagg tcaaggcctc gagtggatgg gc 42

<210> 200

<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 200
tgggtgcgac aggcccctgg acagggcctg gaatggatgg gc 42

<210> 201
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 201
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 202
Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 203
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 203
tgggtcagac aggcccgggg tcaacggctg gagtggatcg ga 42

<210> 204
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 204
tgggtgcgac aggccagggg ccagcggctg gaatggatcg gc 42

<210> 205

<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 205
tgggtgcgac aggctcgtgg acaacgcctt gagtggatag gt 42

<210> 206
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 206
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 207
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 207
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt 42

<210> 208
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 208
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 209
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 210
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 210
Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 211
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 211
agatttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat atctgcagat ctgcagccta 60

aaggctgagg acactgccgt gtattactgt gcaaga 96

<210> 212
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 212
Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 213
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 213
cggttcgtgt tctccctcga cacctccgtg tccaccgcct acctccaaat ctcctcactg 60

aaagcggagg acaccgccgt gtactattgc gcgagg 96

<210> 214

<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 214
agattcgtgt ttagcctgga cactagtgtg tctaccgcct acctgcagat ctctagcctg 60

aaggccgagg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96

<210> 215
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 215
agattcgtgt tctccctgga cacctccgtg tccaccgcct acctgcagat ctccagcctg 60

aaggccgagg ataccgccgt gtactactgc gcccgg 96

<210> 216
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 216
agatttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat atctgcagat cagcagccta 60

aaggctgagg acactgccgt gtattactgt gcaaga 96

<210> 217
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 217
Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 218
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 218
agagtcacca tctcagccga caagtccatc agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg 60

aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt gcaaga 96

<210> 219
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 219
Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 220
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 220
cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat atctgcagat cagcacgcta 60

aaggctgagg acactgctac atatttctgt gcaaga 96

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 221
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 222
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 222
tggggccagg gcaccactgt gactgtgtcc agc 33

<210> 223
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 223
tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33

<210> 224
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 224
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tct 33

<210> 225
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 225
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 226
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 226
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 227
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 227
gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgt 69

<210> 228
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 228
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgt 69

<210> 229
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 229
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 230
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 230
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 231
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 231
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 232
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 232
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 233
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 233
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgc 69

<210> 234
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 234
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 235
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 235
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 236
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 236
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 237
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 237
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgc 69

<210> 238
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 238
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 239
<211> 69
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 239

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 240
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 241
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac 45

<210> 242
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 242
tggtatcagc agaagcccgg caaggccccc aagctgctga tctac 45

<210> 243
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 243
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 244
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 245
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 245
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 246
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 247
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 247
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 248
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 249
tggtatctgc agaagcccgg tcaatcacct cagctgctga tctac 45

<210> 250
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 250
tggtatctgc agaagcccgg ccagtcccct cagctgctga tctac 45

<210> 251
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 251
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45

<210> 252
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 252
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 253
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 253
ggcgtgccct ccagattttc cggctctggc tctggcaccg actttacctt caccatcagc 60

tccctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc 96

<210> 254

<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 254
ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 255
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 256
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 256
ggaatccccc ctaggtttag cggtagcggc tacggcaccg acttcaccct gactattaac 60

aatatcgagt cagaggacgc cgcctactac ttctgt 96

<210> 257
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 257
ggcatccccc ctagattctc cggctctggc tacggcaccg acttcaccct gaccatcaac 60

aacatcgagt ccgaggacgc cgcctactac ttctgc 96

<210> 258
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 258
gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96

<210> 259
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 259
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 260
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 260
gggatcccag acaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 60

agactggagc ctgaagattt tgcagtgtat tactgt 96

<210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 261
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 262
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 262
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg agttcaccct gactatctct 60

agcctgcagc ccgacgactt cgctacctac tactgt 96

<210> 263
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 263
ggcgtgccct ccagattttc cggctctggc tctggcaccg agtttaccct gaccatcagc 60

tccctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

<210> 264
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 264
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 265
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 265
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 266
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 266
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 267
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 267
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 268
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 268
ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 269
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 269
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 270
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 270
gggatcccag acaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 60

agactggagc ctgaagattt tgcagtgtat tactgt 96

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 271
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 272
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

<210> 273
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 273
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 274
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 274
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 275
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 276
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276
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> 277
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 278
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

```
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330

<210> 279
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 280
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 281

<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 282
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 282
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 283
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 283
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 284
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 284
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Val Gln Ala

<210> 285
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 285
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 286
Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 287
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 287
ggcttcaccc tgactaacta c 21

<210> 288
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Đoạn mồi tổng hợp"

<400> 288
gctgacagac taacagactg ttcc 24

<210> 289
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Đoạn mồi tổng hợp"

<400> 289
caaatgtggt atggctga 18

<210> 290
<211> 95

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 290
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro
85 90 95

<210> 291
<211> 98
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 291
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 292
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 292
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Gln Thr Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 293
Cys Asn Gly Arg Cys
1               5
```